



Sociedad de  
**MEDICINA INTERNA**  
de Buenos Aires

# Avances en el Diagnóstico y en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Prof. Dr. Gonzalo Javier Gómez Arévalo

**Jefe de Unidad de Movimientos Anormales**

**Departamento de Neurología. Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro**

**Consultor de la Clínica de Parkinson. INECO**

**Prof. Titular de Farmacología.**

**Carrera de Medicina. Universidad Favaloro**

**Docente Adsc. de Farmacología. Fctad de Medicina. UBA**



Fundación  
**INECO**

[gonzalo.gomezarevalo@gmail.com](mailto:gonzalo.gomezarevalo@gmail.com)



# Objetivos

- El concepto nosológico de la EP: (Street view vs Genetic and biological views)
- Diagnosticando la EP: Escollos y desafíos
- Imágenes en EP
- Biomarcadores moleculares
- Necesidad de una definición neurobiológica
- Terapias de avanzadas y nuevas tecnologías en EP



# Pero primero hagámosnos alguna preguntas: La Enfermedad de Parkinson . . . ¿Existe?

*Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. Special Supplement 1989:18-21*

## Is “Parkinson’s disease” one disease?

DONALD B CALNE

## There Is No Parkinson Disease

William J. Weiner, MD

**T**he term *Parkinson disease* defines a specific clinical condition characterized by a typical history and characteristic signs. This review examines the historical evolution of the concept of Parkinson disease and how the misunderstanding of Parkinson disease may be hindering clinical research trials. It is proposed that this syndrome be called *Parkinson diseases* or *parkinsonism type 1 through infinity*. *Arch Neurol.* 2008;65(6):705-708

# ... o es un grupo de enfermedades con etiología y mecanismos neurobiológicos distintos??

## Time to Redefine PD? Introductory Statement of the MDS Task Force on the Definition of Parkinson’s Disease

*Movement Disorders, Vol. 29, No. 4, 2014*

Daniela Berg, MD,<sup>1\*</sup> Ronald B. Postuma, MD, MSc,<sup>2¶</sup> Bastiaan Bloem, MD, PhD,<sup>3</sup> Piu Chan, MD, PhD,<sup>4</sup>  
Bruno Dubois, MD, PhD,<sup>5</sup> Thomas Gasser, MD,<sup>1</sup> Christopher G. Goetz, MD,<sup>6</sup> Glenda M. Halliday, PhD,<sup>7</sup> John Hardy, PhD,<sup>8</sup>  
Anthony E. Lang, MD, FRCPC,<sup>9</sup> Irene Litvan, MD,<sup>10</sup> Kenneth Marek, MD,<sup>11</sup> José Obeso, MD, PhD,<sup>12</sup> Wolfgang Oertel, MD,<sup>13</sup>  
C. Warren Olanow, MD, FRCPC,<sup>14</sup> Werner Poewe, MD,<sup>15</sup> Matthew Stern, MD,<sup>16</sup> and Günther Deuschl, MD<sup>17</sup>



# Entonces...¿Qué es la Enfermedad de Parkinson?

... Un síndrome clínico?

Definido por la presencia de rasgos motores cardinales (temblor de reposo, rigidez, bradi/hipocinesia y trastornos posturales)

Diagnosticando Parkinson en la calle!!

AN  
ESSAY  
ON THE  
SHAKING PALSY.

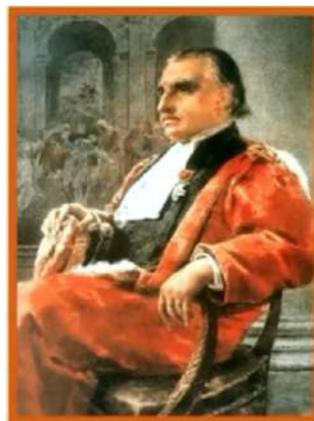
CHAPTER I.

DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellects being uninjured.

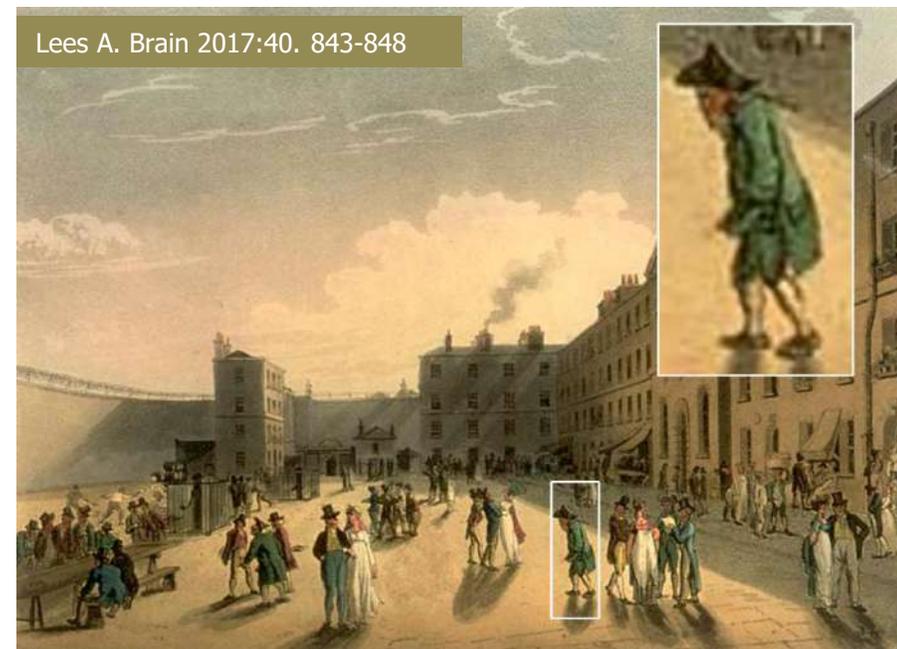
“Veo a estos pacientes en cualquier lado por las calles de Roma, Amsterdam, en España . . . siempre es el mismo cuadro: se pueden identificar a lo lejos, no se precisa su historia clínica ni examinarlos . . .”



Charcot. Leçons du Mardi. 1888

Pintura de 1808-1811 Southwark. "King's Bench Prison Yard

Lees A. Brain 2017:40. 843-848



gonzalo.gomezarevalo@gmail.com

¿Cómo se diagnostica?

Diagnóstico Clínico !!!

Interrogatorio

Examen  
Neurológico

SÍNDROME PARKINSONIANO

CRITERIOS DE INCLUSION  
CRITERIOS DE EXCLUSION

¿ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS?

## Criterios Clínicos Diagnósticos para Enfermedad de Parkinson de la Movement Disorders Society

- Paso 1: Diagnóstico de Parkinsonismo
  - Bradicinesia
    - Reducción de la expresión facial
    - Reducción del balanceo de miembros
  - Al menos 1...
    - Marcha lenta y con arrastre de pies
    - Dificultad en la ejecución de tareas manuales
  - Rigidez
  - Temblor de 4-6 Hz en reposo
  - Inestabilidad postural
    - No visual
    - No vestibular
    - No cerebelosa
    - No sensorial
- Paso 2—Criterios de exclusión Absoluta
  - Tratamiento con antidopaminérgicos
  - Parálisis supranuclear de la mirada
  - Signos cerebelosos
  - Alteración cortical de la sensibilidad
  - Diagnóstico de probable variante conductual de DFT
  - Parkinsonismo restringido a MMII por más de 3 años
  - Neuroimágenes funcionales del sistema dopaminérgico presináptico normales
  - No responde a Dopa
- Paso 3—rasgos que refuerzan el diagnóstico
  - Temblor en reposo de una extremidad
  - Categórica Respuesta a terapia Dopaminérgica
  - Fluctuaciones motoras indudables
  - Presencia de diskinesias inducidas por levodopa
  - Pérdida del olfato
  - Centellograma con MIBG-123 que documente denervación simpática cardíaca

# Parkinsonismos

**Secundarios**

**Primarios**

**Parkinsonismos  
Típicos (80%)**

**Parkinsonismos  
Atípicos**

**Parkinsonismos  
Atípicos Típicos**

**Parkinsonismos  
Atípicos Atípicos**

EP Familiar (PARK 1-18)

EP Esporádica

AMS

ECL

PSP

DCB

DFT-P (MAPT 17)

Distonia Parkinsonismo Hereditaria  
(mutaciones ATP1A3)

SCAs (tipos 2, 3, 12, 17, 21)

Enfermedad de Huntington juvenil  
Frágil X

Enfermedad de Wilson

Complejo demencia-parkinsonismo de  
Guam

NBIAs (PKAN)

Calcificación de los ganglios basales

Enfermedad de Gaucher (mutaciones  
de  
GBA)

Síndrome de Perry: mutación DCTN-  
1 (dynactina)

Enfermedad de Nieman Pick Tipo C

Gangliosidosis GM1 del adulto

Mitocondriopatias (mutaciones  
POLG)

Inducidos por drogas (Antipsicóticos, Antieméticos,  
Bloqueantes Ca, Anticonvulsivantes, Antiarrítmicos, Litio)

Post-encefálicos

Post-traumáticos

Vasculares

Hidrocefalia Normotensiva

Lesión ocupante de espacio

Metabólicos: IR, IH (Degeneración hepatolenticular adquirida)

Tóxicos (Mg+, MPTP, CO, Cianuro)

Endócrino (Hiperparatiroidismo, hipotiroidismo)

Paraneoplásico: CRMP5 (CV2), Ma2, Ri, DR2, NMDAR,  
IgLON5, LGI1, DPPX

Infecciosos: HIV, Lues, Whipple, Lyme, Priones

# Ahora ...¿Qué tan válido es el diagnóstico clínico?

## Precisión diagnóstica de la enfermedad de Parkinson:

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases

Andrew J Hughes, Susan E Daniel, Linda Kilford, Andrew J Lees

*Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:181-184

PAPER

How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community?

A Schrag, Y Ben-Shlomo, N Quinn

*J Neural Neurosurg Psychiatry* 2002;73:529-534

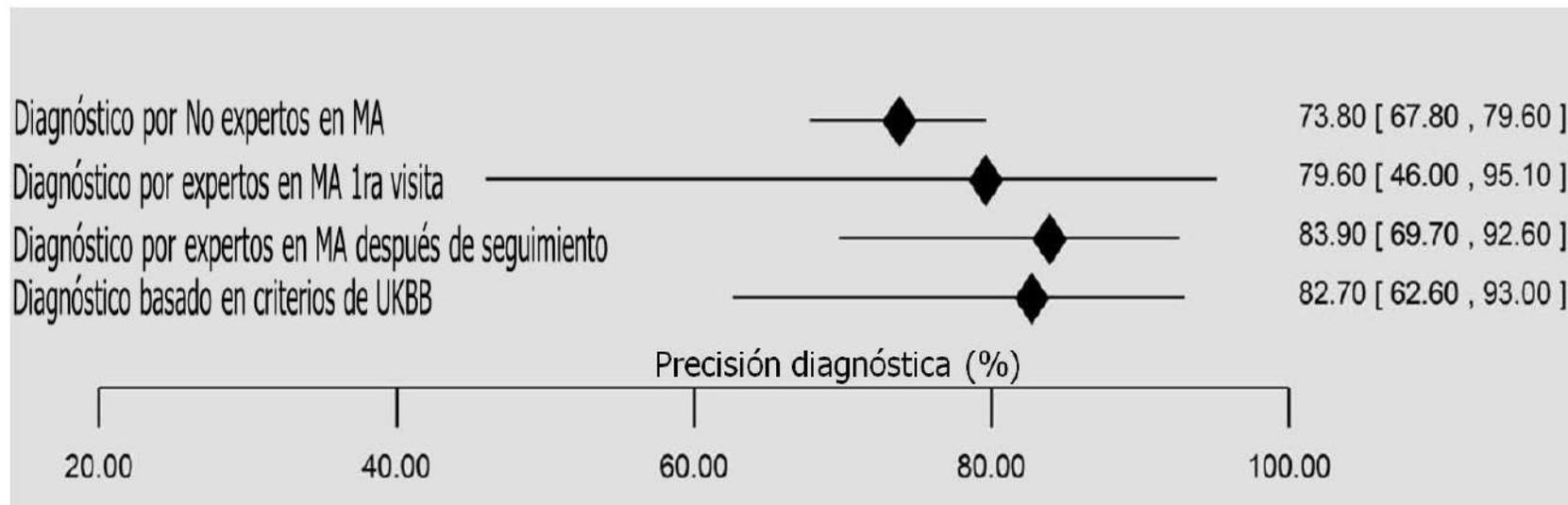
### Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease

Neurology 86 February 9, 2016

A systematic review and meta-analysis

Giovanni Rizzo, MD  
Massimiliano Copetti, PhD  
Simona Arcuti, PhD  
Davide Martino, MD  
Andrea Fontana, MSc  
Giancarlo Logroscino, MD

- Meta análisis de 11 estudios clínico patológicos



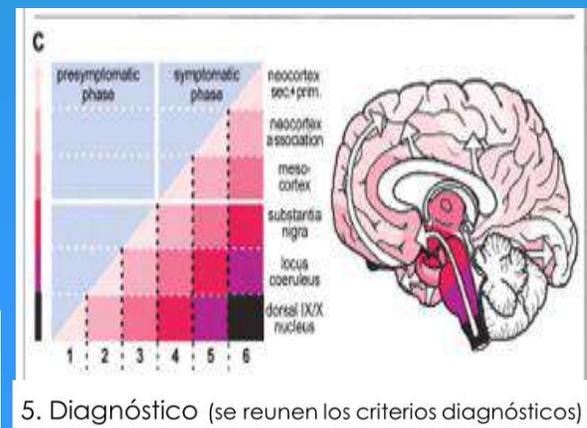
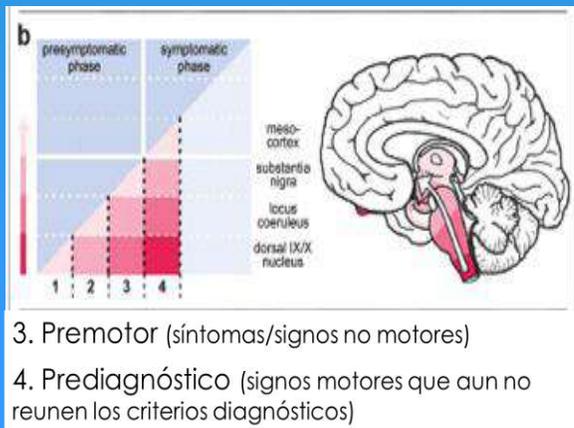
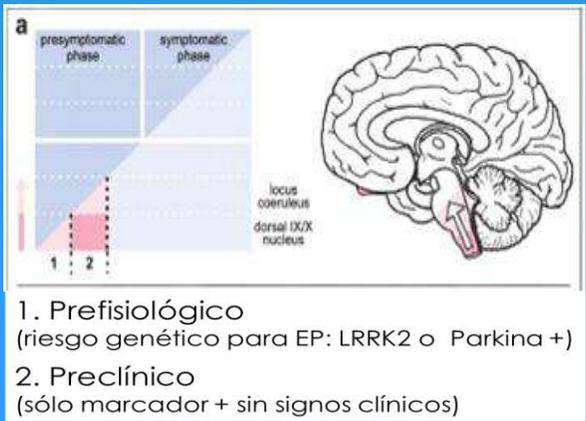
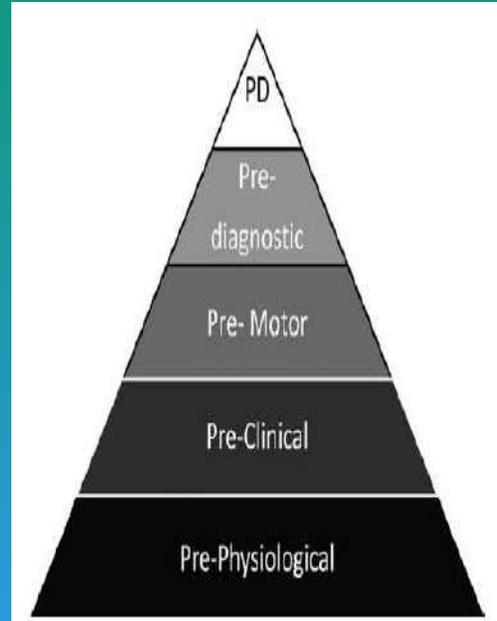
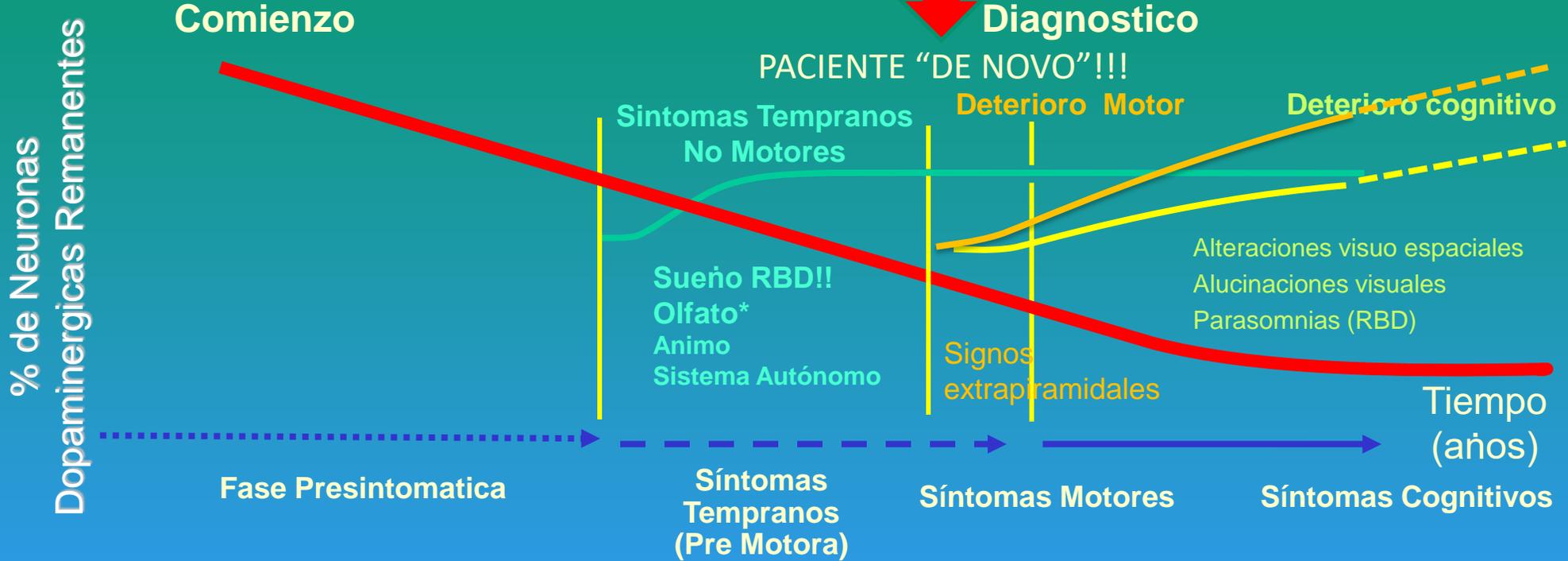
# Cuestiones conceptuales en la definición de la Enfermedad de Parkinson



## ¿Qué es la Enfermedad de Parkinson? ... Una entidad anatomopatológica

- Definida por inclusiones neuronales positivas de  $\alpha$ -sinucleína en la SNc y otras áreas del cerebro
- La patología de la  $\alpha$ -sinucleína puede involucrar sitios extranúricos y extra cerebrales antes de afectar la SNc
- Tretiakoff en 1919: hallazgos patológicos en 9 casos "típicos" de enfermedad de Parkinson, todos exhibían despigmentación de la sustancia negra y degeneración celular, pero solo 6 de 9 tenían cuerpos de Lewy.
- La EP genética (PARK2, G2019S LRRK2) puede mostrar la presentación clínica clásica sin la patología de cuerpos de Lewy
- La EP podría no ser una única entidad clínica sino un grupo de enfermedades

# Pero ... ¿Cuándo comienza la enfermedad?: Necesidad de Biomarcadores



Halperin et al. *Neurotherapeutics*. 2009;6:128-140.  
Lang. *Neurology*. 2007;68:948-952.  
Ross et al. *Ann Neurol*. 2008;63:167-173.0  
H. Braak, et al., *Cell Tissue Res* (2004) 318: 121-134.

# Sintomas Motores Prodrómicos

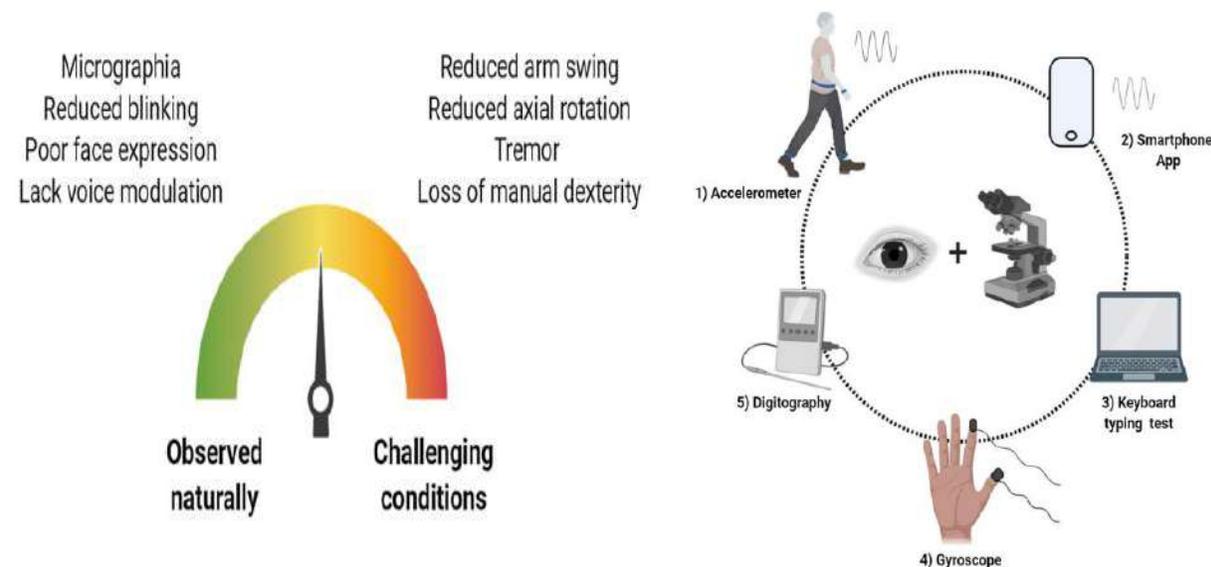
Síntomas notados por primera vez por los pacientes.

- Cambios de escritura: progresivamente más pequeños, estrechos, inclinados
- Ojos secos debido a la reducción del parpadeo.
- Falta de expresión facial: distraído, vacío, en blanco (a menudo reportado por familiares y amigos)
- Falta de balanceo de brazos (reportado por familiares y amigos)
- hombro congelado
- Falta de destreza manual en tareas repetitivas: batir huevos, afeitarse, escribir, tocar un instrumento
- Postura anormal dolorosa en el pie (típicamente en la EP de inicio joven)
- Rozar la planta o el talón de un pie al caminar
- Sensación de desequilibrio



## The motor prodromes of parkinson's disease: from bedside observation to large-scale application

C. Simonet<sup>1</sup> · A. Schrag<sup>2</sup> · A. J. Lees<sup>3</sup> · A. J. Noyce<sup>1,2</sup> 



Las estructuras extranigricas pueden desempeñar un papel compensador en la pérdida progresiva de dopamina en la EP, siendo en las primeras etapas lo suficientemente efectivos como para enmascarar dicho déficit motor.

Los estudios, el examen clínico y la evaluación deben tener como objetivo desafiar esos mecanismos compensatorios.



# Elasticnet-Based Vision Transformers for early detection of Parkinson's disease

Esra Yüzgeç Özdemir <sup>a b 1</sup>  , Fatih Özyurt <sup>b 2</sup>

- Los Transformadores de Visión (ViT) han surgido recientemente como una alternativa competitiva a las Redes Neuronales Convolucionales (CNN) en diversas tareas de visión artificial para el reconocimiento de imágenes, superando casi cuatro veces en eficiencia computacional y precisión a las CNN

- Los modelos de transformadores chatGPT (Transformador Generativo Preentrenado), utiliza mecanismos de autoatención para modelar las dependencias entre las palabras de un texto.

- Los modelos Vision Transformer empleando un algoritmo de selección de características ElasticNet de aprendizaje automático pueden diagnosticar la enfermedad de Parkinson a partir de datos de escritura a mano con mayor velocidad, precisión y exactitud que los métodos tradicionales de aprendizaje profundo con una tasa de precisión del 99,9 %

# Sintomas Pre Motores

## Identifying Prodromal Parkinson's Disease: Pre-Motor Disorders in Parkinson's Disease



Ronald B. Postuma, MD, MSc,<sup>1,2\*</sup> Dag Aarsland, MD, PhD,<sup>3</sup> Paolo Barone, MD, PhD,<sup>4</sup> David J. Burn, MD, FRCP,<sup>5</sup> Christopher H. Hawkes, MD, FRCP,<sup>6</sup> Wolfgang Oertel, MD, PhD,<sup>7</sup> and Tjalf Ziemssen, MD<sup>8</sup>

POSTUMA ET AL.

**TABLE 1. Summary of Clinical Markers of Premotor PD**

Marker	Level of evidence <sup>a</sup>	Sensitivity	Specificity
Olfaction	High (population-based studies, <sup>38</sup> prospective studies <sup>29</sup> )	High (>80% of early PD)	Low (up to one-third of elderly population has olfactory loss)
REM sleep behavior disorder	High (3 cohort studies <sup>48-50</sup> )	Low (50% of PD patients have RBD, one-half of these precede disease)	High (up to 65% risk of disease at 10 years)
Autonomic symptoms	High for constipation, <sup>77,78</sup> low/moderate for other symptoms	Moderate-high (most early PD patients have symptoms)	Low (one-third of general population has symptoms)
Cardiac autonomic markers (RR variability, MIBG scintigraphy)	Low (no prospective studies, one negative RBD study)	Unknown for RR variability; high for MIBG (most PD patients are abnormal)	Unknown
Depression	Moderate (case-control studies, conflicting cohort studies)	Low (30%–40% of PD patients have depression)	Low (one-third of general population has)
Visual abnormalities: saccadic abnormalities; retinography; optical coherence tomography; color vision	Moderate for color vision (prospective RBD study <sup>29</sup> ), low for others	Unknown—most PD patients have abnormalities—unclear if present early in PD	Unknown
Cognitive impairment	Low	Unknown—subtle cognitive changes difficult to detect	Unknown—subtle cognitive changes may be nonspecific

<sup>a</sup>Level of evidence is considered high if there is direct evidence that it predicts PD, based upon prospective studies documenting abnormalities in persons initially free of disease; moderate if there is either evidence from case-control studies or evidence in high-risk subpopulations (eg, RBD); and low if evidence is only indirect (eg, abnormalities present early in disease).

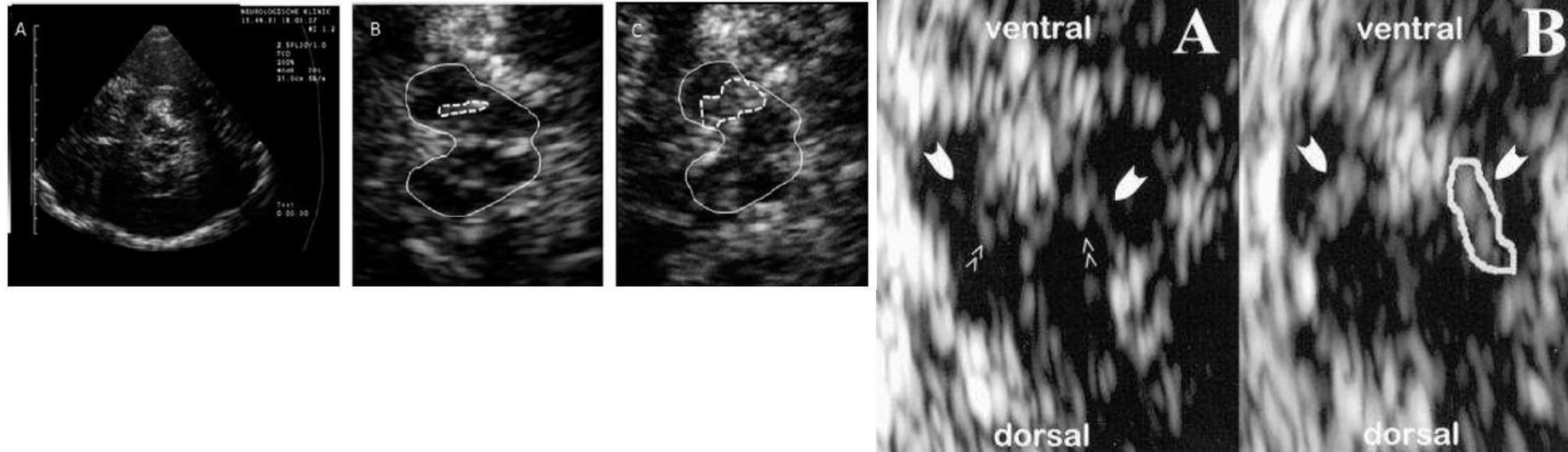
PD, Parkinson's disease; REM, rapid eye movement; RBD, REM sleep behavior disorder; RR, ventricular cardiac cycle (an indicator of ventricular rate); MIBG, <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidin.

# Enfermedad de Parkinson

## Ultrasonografía

AMS

EP



**TABLE 3.** Association of SN hyperechogenicity and pre-motor features

	Reference (year)	SN+ (case group)	SN+ (control group)	OR (95% CI)
Depression	Walter et al. <sup>63</sup> (2007)	40%	13%	4.57 (1.75–11.92)
	Hoepfner et al. <sup>67</sup> (2009)	39%	–/–	–/–
Hyposmia	Berg et al. <sup>64</sup> (2010) <sup>a</sup>	20.2%	14.6%	1.48 (1.12–1.96)
Mild motor abnormalities	Berg et al. <sup>65</sup> (2010) <sup>a</sup>	29.8%	15.3%	2.36 (1.49–3.72)
Idiopathic RBD	Stockner et al. <sup>66</sup> (2009)	37.3%	10.7%	5.04 (2.43–10.49)
	Iwanami et al. <sup>68</sup> (2010)	41.2%	9.5%	6.65 (1.33–33.24)

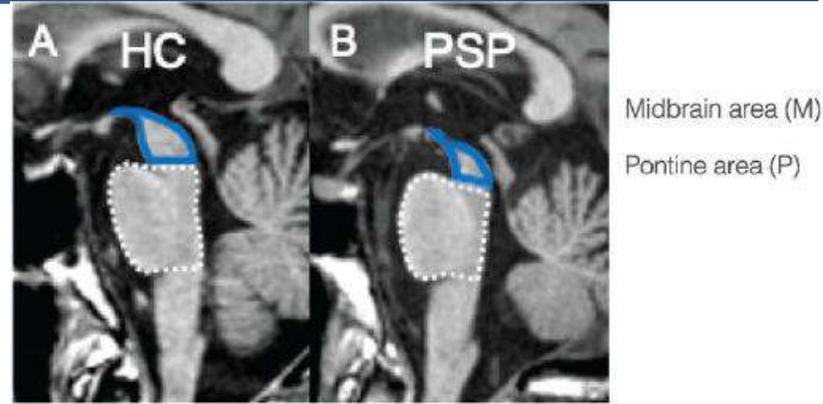
<sup>a</sup>Population-based cohort.

SN, substantia nigra; SN+, hyperechogenicity of SN in transcranial sonography; OR, odds ratio; CI, confidence interval; RBD, rapid eye movement sleep behavior disorder.

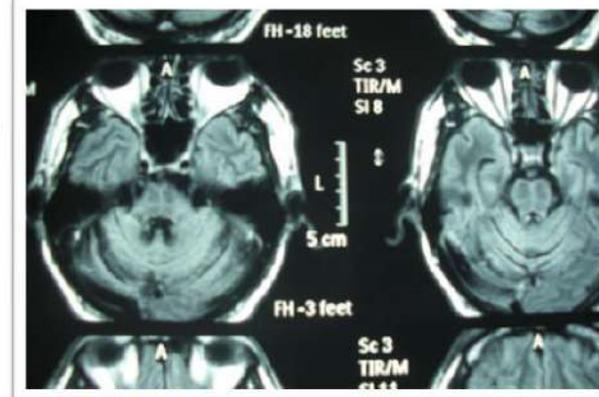
# Rol de la Resonancia Magnética en EP



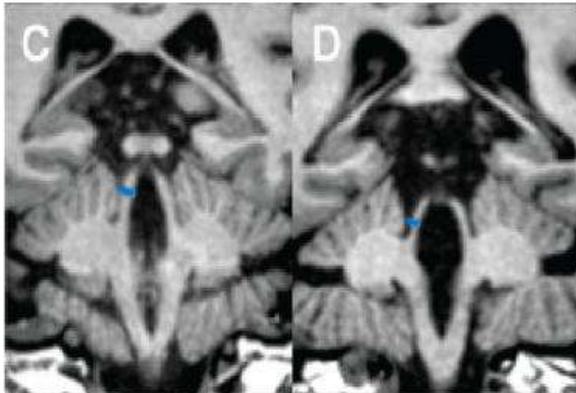
1. Proporción mesencéfalo a protuberancia normal (M/P Ratio > 0,21)
2. Índice de Parkinsonismo de Resonancia Magnética normal (MRPI típico < 12.9)
3. Pedúnculo cerebeloso superior normal (típico 3 mm)
4. Putamen y cerebelo normal



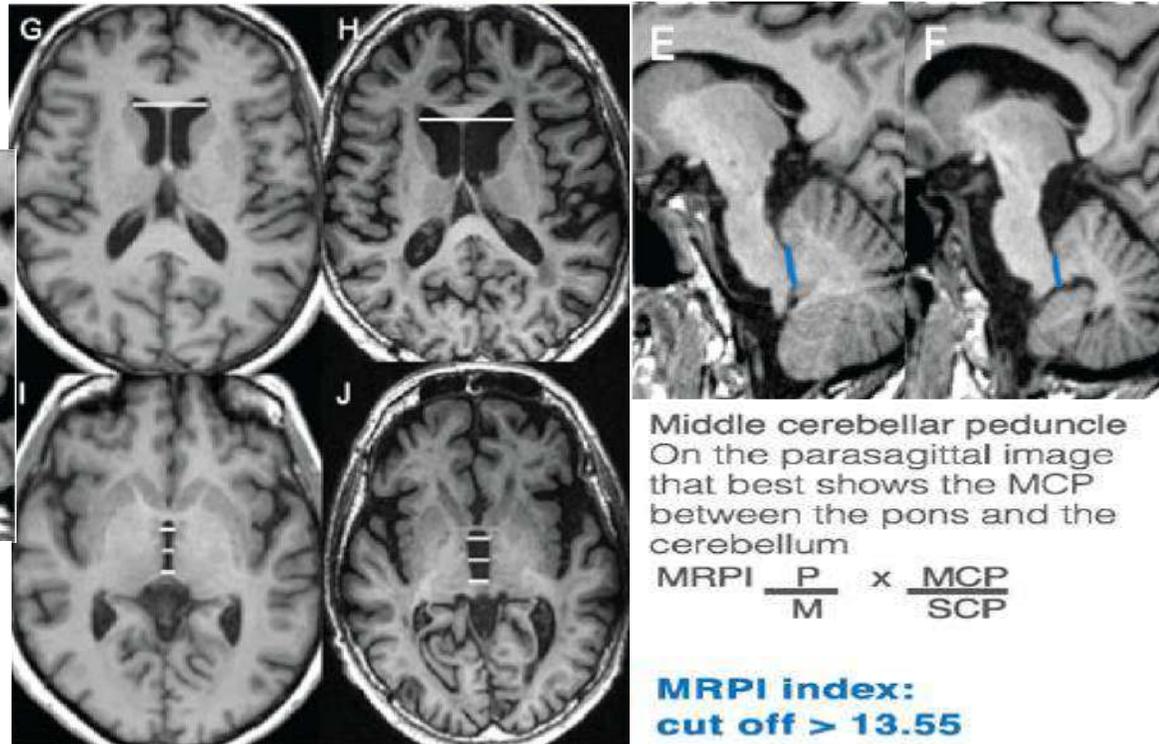
M- P ratio : M/P area, cut off < 0.21



MSA "hot cross bun" sign



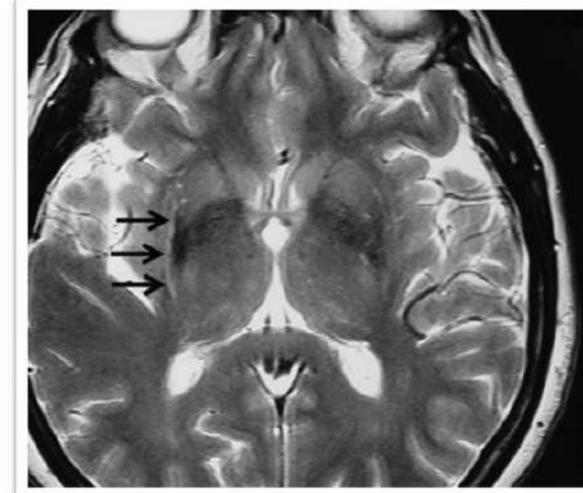
Superior cerebellar peduncle  
On coronal image in the first image on which the SCP and the inferior colliculus are separated



Middle cerebellar peduncle  
On the parasagittal image that best shows the MCP between the pons and the cerebellum

$$\text{MRPI} = \frac{P}{M} \times \frac{MCP}{SCP}$$

MRPI index:  
cut off > 13.55



MSA: hiperintensidad en forma de hendidura bordeada por hipotensidad (por deposito de hierro) en el putamen mayor en el lado opuesto al mas afectado  
gonzalo.gomezarevalo@gmail.com

# HIPERINTENSIDAD NIGRICA DORSOLATERAL (HNDL)

NeuroImage: Clinical 25 (2020) 102103

Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage: Clinical

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ynicl](http://www.elsevier.com/locate/ynicl)



Imaging the Nigrosome 1 in the substantia nigra using susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping: An application to Parkinson's disease

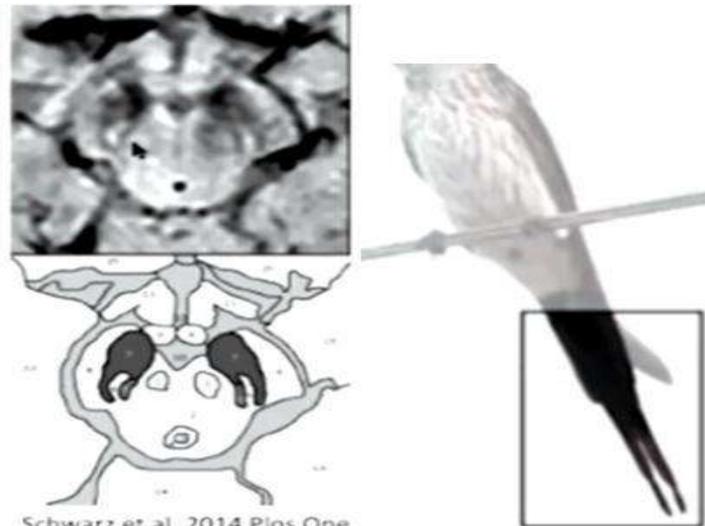
Zenghui Cheng<sup>a,1</sup>, Naying He<sup>a,1</sup>, Pei Huang<sup>b,1</sup>, Yan Li<sup>a</sup>, Rongbiao Tang<sup>a</sup>, Sean K. Sethi<sup>c,d</sup>, Kiarash Ghassaban<sup>d,e</sup>, Kiran Kumar Yerramsetty<sup>f</sup>, Vinay Kumar Palutla<sup>f</sup>, Shengdi Chen<sup>b,g</sup>, Fuhua Yan<sup>h,\*</sup>, E. Mark Haacke<sup>a,b,c,d,e</sup>

La HNDL o Nigrosoma 1 es un área ovoide hiperintensa en la señal SWI con la apariencia de una cola de golondrina

Utilizando RM 3 T sensibilidad del 100% y especificidad del 95% para distinguir EP de controles sanos

(aunque no puede diferenciar la EP de los APD porque la pérdida de señal DNH también se observa en pacientes con APD.)

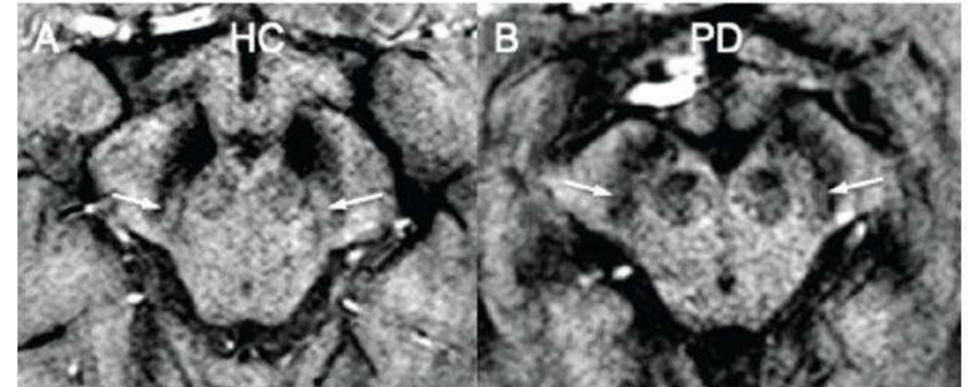
En un estudio con portadores de la mutación G2019S, Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), la pérdida de DNH predijo la señal DAT estriatal ipsilateral. anomalía con una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 83,6%<sup>17</sup>.



The „swallow-tail“ sign

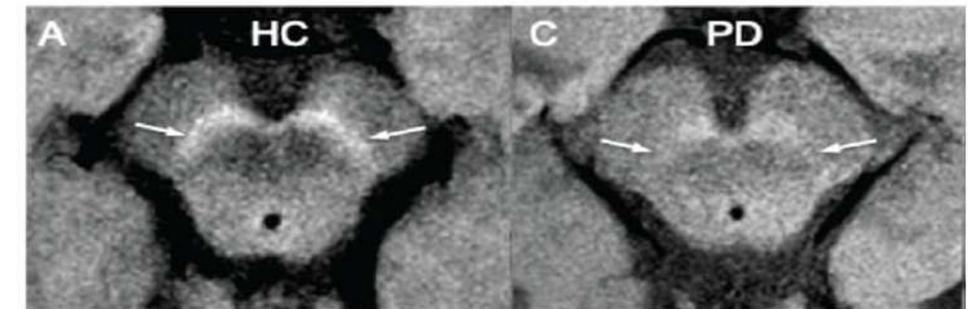
## Nigrosome 1 absence in de novo Parkinson disease

Matthew Brodsky, David Lahna, Jeffrey Pollock, David Pettersson, John Grinstead, William Rooney



Imágenes sensibles a Neuromelanina

IMÁGENES DE NEUROMELANINA

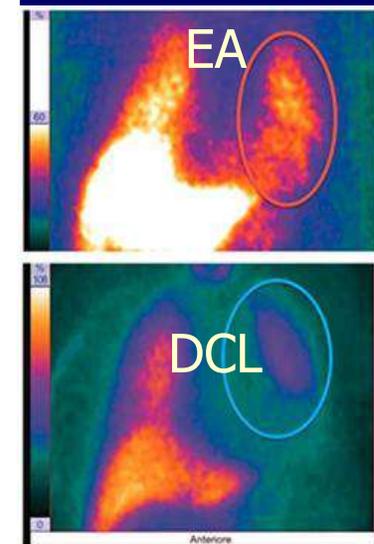
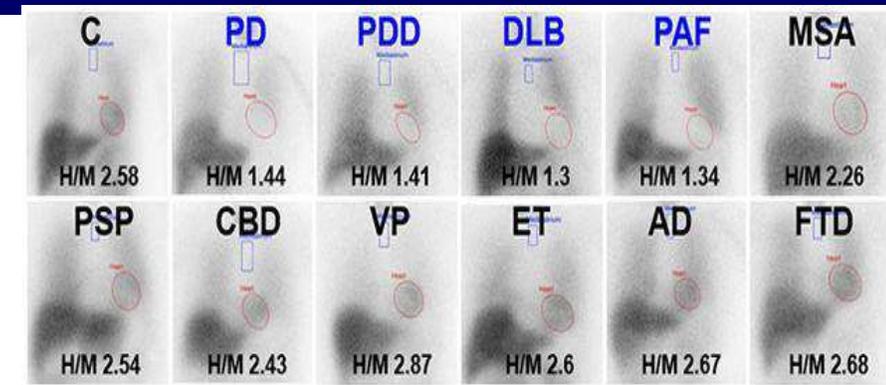


La SNc se ve normalmente como un área de alta señal en la secuencia spin echo ponderada en T1 debido a las propiedades paramagnéticas de la neuromelanina.

En la EP hay un decremento en la intensidad de la señal que predomina en la parte posterior y lateral de la SNc

# Disfunción autonómica: Gammagrafía miocárdica de inervación con MIBG (metaiodobenzyl guanidina)

- No invasivo y Sensible para detectar denervación simpática cardíaca
- Diferencia EP de otros parkinsonismos y DCL de otras demencias (criterio de apoyo para Alfa-sinucleinopatía)
- Preferido al DaTSCAN por ser mucho más económico, y su sensibilidad y especificidad es independiente de la evidencia clínica de parkinsonismo (detección precoz de DCL sin compromiso motor. Kobayashi et al., 2009)
- Sensibilidad para EP y DCL es del 100% (Tiraboschi and Guerra, 2010). (98% y 94% .Treglia and Cason, 2012).
- Desventajas:
  - falsos positivos en ICC, IAM, arritmias, y DBT
  - Interferida por antidepresivos, antipsicóticos, tramadol, labetalol,
  - simpaticomiméticos, reserpina, y bloqueantes calcicos (Stefanelli et al., 2013).

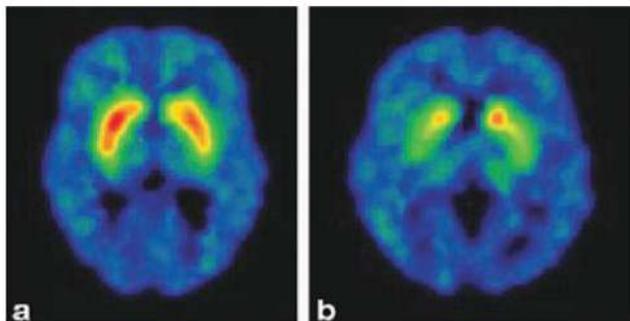


Pietro Tiraboschi. 2010

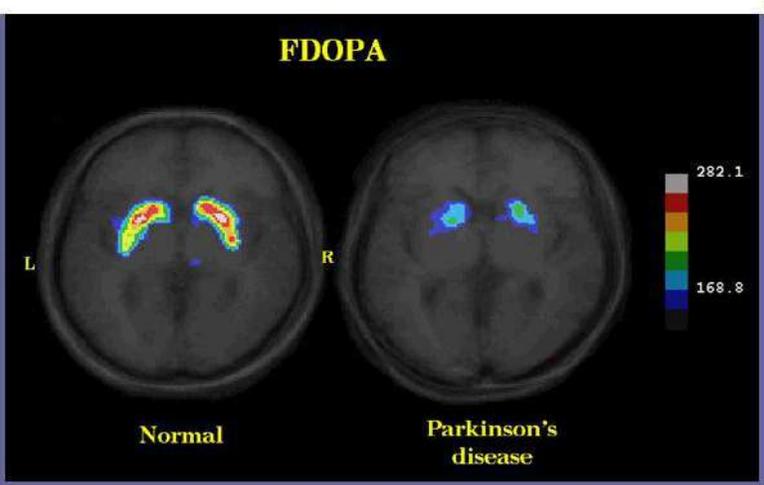


# Biomarcadores de imágenes basados en neurotransmisores:

## Deficit de Dopamina en EP PET scan



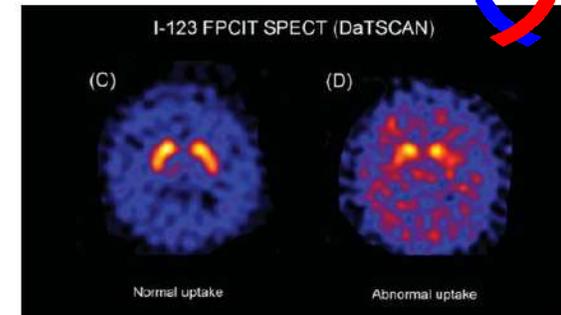
**FIG. 1.** [<sup>11</sup>C]d-thromethylphenidate PET. Dopamine transporter binding is bilaterally reduced in an asymptomatic mutation carrier in LRRK2 (b) compared to a healthy age-matched control subject (a). Reproduced with courtesy of UBC-TRIUMF PET group. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]



## Integridad Nigro Estriatal: DAT

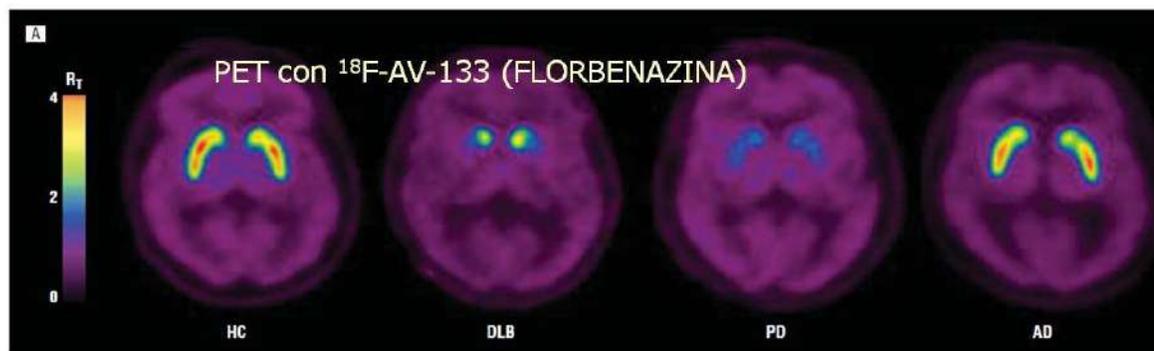
### Imágenes Dopaminérgica Presinápticas.

- Es la visualización por PET o SPECT del DAT y su reducción indica degeneración nigroestriatal
- Característica necesaria para EP y DCL posible y probable (Consenso de Criterios Diagnósticos, McKeith et al., 2005)
- Correlación entre Ioflupano (123I-FP-CIT DaTSCAN) al igual que con <sup>18</sup>FDOPA PET con hallazgos neuropatológicos (sensibilidad 88% y especificidad 100%), mientras que con criterios clínicos es menor (75% y 42% respectivamente. Cummings et al., 2011; Papathanasiou et al., 2012).
- 30% de DFT y un 10% de EA y apatía tienen alterado el DaTSCAN (Bittner et al., 2011; Morgan et al., 2012).
- 10% al 15% de las DCL con DaTSCAN normal (Morgan et al., 2012; Siepel et al., 2013).



## Integridad Nigro Estriatal: VMAT

- Hay cambios sinápticos con niveles bajos de t-SNARE (afectando la exocitosis) (Mukaetova-Ladinska et al., 2009; 2013).
- VAMT2 es menos susceptible que el DAT a la modificación por L-dopa, amfetamina, IMAO B y cocaína,
- Más confiable para evaluar degeneración presináptica



- Reducción de marcación con Florbenaizina en putamen y caudado (Siderowf et al., 2014)
- Relación con la severidad sintomática motora, pero no cognitiva (Okamura et al., 2010).
- Combinando PET con Florbenaizina y Florbetapir (marcador de amiloide) hay un correlato síntomas cognitivos en DCL, lo que facilitaría el diagnóstico pre sintomático en pacientes con síntomas parkinsonianos (Siderowf et al., 2014),

# Trazadores $\alpha$ -Syn promisorios

La  $\alpha$ -Synucleina es muy escasa comparativamente con la proteína Tau o amiloide: el trazador debe tener muy elevada afinidad y especificidad

La  $\alpha$ -Synucleina se encuentra intracelularmente: el trazador de atravesar BHE y entrar dentro de la célula

La  $\alpha$ -Synucleina un tiene una única estructuras pudiendo sufrir múltiples cambios tralacionales con diferente citotoxicidad, solubilidad o tendencia a formar oligómeros o fibrillas

## The $\alpha$ -synuclein PET tracer [18F] ACI-12589 distinguishes multiple system atrophy from other neurodegenerative diseases

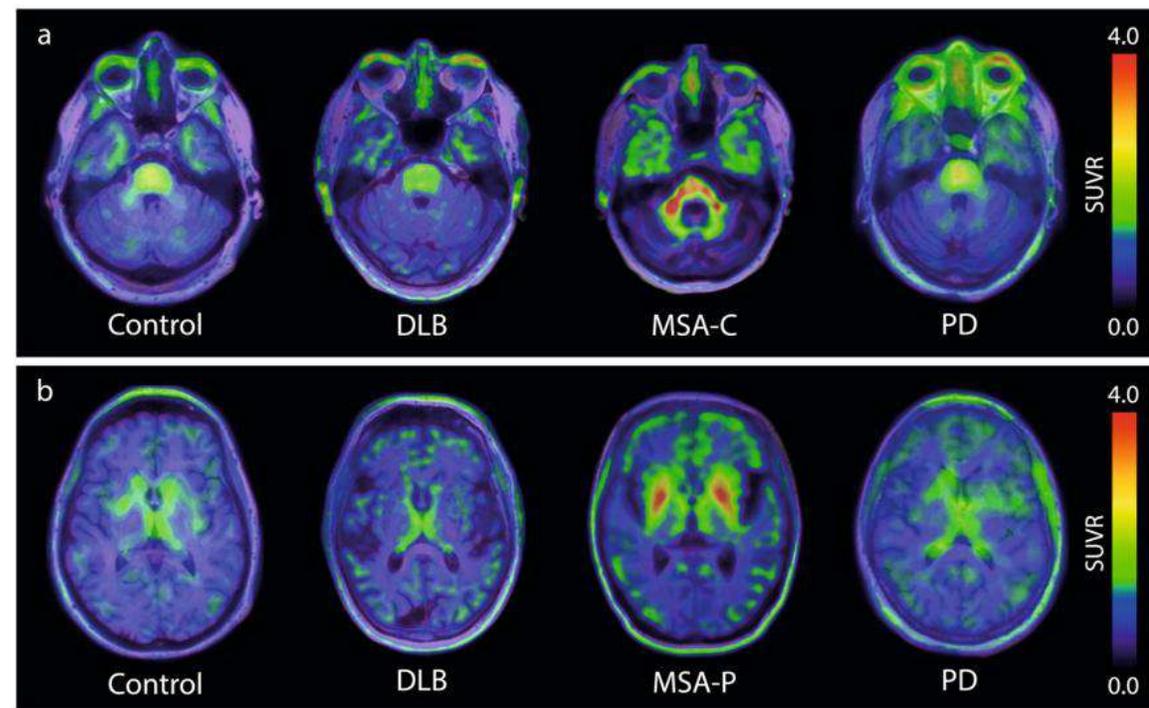
Received: 17 May 2023

Accepted: 6 October 2023

Published online: 27 October 2023

Check for updates

Ruben Smith<sup>1,2,15</sup>, Francesca Capotosti<sup>3,15</sup>, Martin Schain<sup>1,4,5</sup>, Tomas Ohlsson<sup>6</sup>, Efthymia Vokali<sup>3</sup>, Jerome Molette<sup>3</sup>, Tanja Touilloux<sup>3</sup>, Valerie Hliva<sup>3</sup>, Ioannis K. Dimitrakopoulos<sup>3</sup>, Andreas Puschmann<sup>2,7,8</sup>, Jonas Jögi<sup>9</sup>, Per Svenningsson<sup>10</sup>, Mattias Andréasson<sup>10</sup>, Christine Sandiego<sup>11</sup>, David S. Russell<sup>11</sup>, Patricia Miranda-Azpiazu<sup>12</sup>, Christer Halldin<sup>12</sup>, Erik Stomrud<sup>1,13</sup>, Sara Hall<sup>1,13</sup>, Klas Bratteby<sup>6</sup>, Elina Tampio L'Estrade<sup>6</sup>, Ruth Luthi-Carter<sup>3</sup>, Andrea Pfeifer<sup>3</sup>, Marie Kosco-Vilbois<sup>3</sup>, Johannes Streffer<sup>3,14</sup> ✉ & Oskar Hansson<sup>1,13</sup> ✉





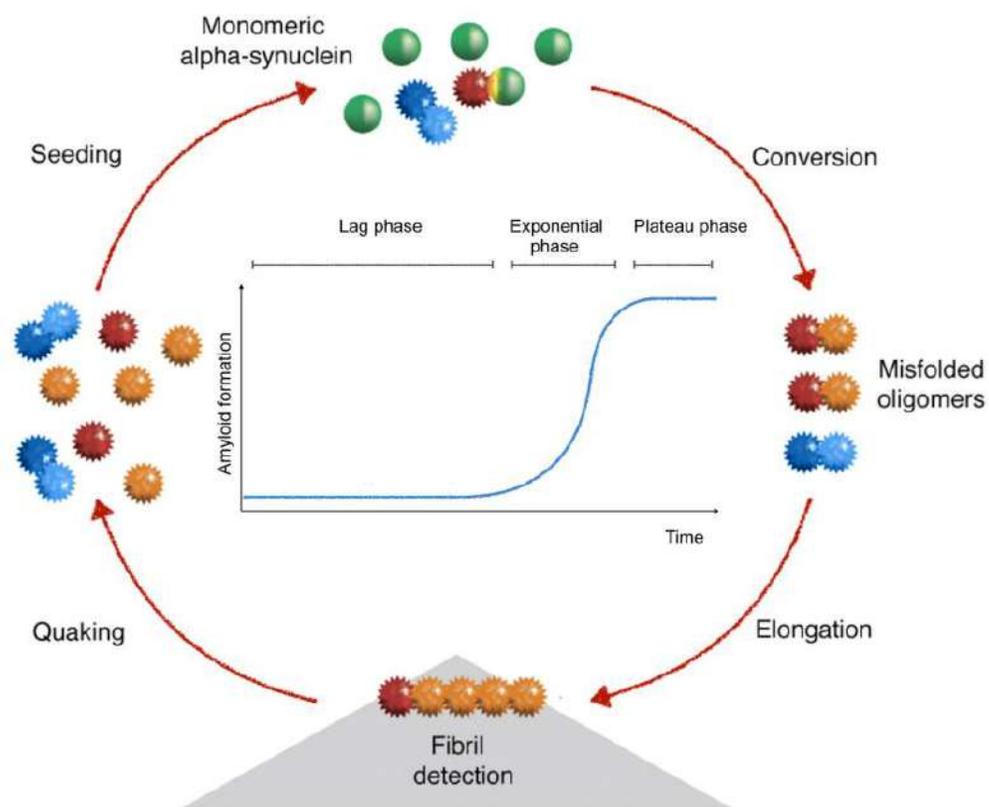
# Biomarcadores Húmedos

BIOMARCADOR	SANGRE	LCR	SALIVA	LAGRIMAS	GRASA	TEJIDOS PERIFÉRICOS
→ Genética	✓		✓			
→ α-sinucleína	✓	✓		✓		✓
Metabolómica	✓	✓			✓	
Neurofilamento de cadena liviana (NFL)	✓	✓				
→ Actividad de GBA	✓	✓				
ADNmt	✓	✓				
Acido úrico	✓	✓				
P-tau/ A-beta		✓				
microARN	✓	✓				



# Detección de actividad de siembra de $\alpha$ -sinucleína con RT-QuIC (Real Time quacking-induced conversión) y SAA (Seed Amplification Assay)

Candelise *et al. Translational Neurodegeneration* (2020) 9:5  
<https://doi.org/10.1186/s40035-019-0181-9>



Diagnostic Groups	Sensitivity	Specificity	Authors
PD (20) vs Ctrls (15)	95 %	100 %	Fairfoul & al., 2016
PD (76) vs Ctrls (83)	88 %	94 %	Shahwanaz & al., 2017*
PD (53) vs Ctrls (52)	84 %	98 %	Van Rumund & al., 2019
PD (10) vs Ctrls (10)	90 %	80 %	Garrido & al., 2019
PD (105) vs Ctrls (79)	96 %	82 %	Kang & al., 2019
PD (71) vs Ctrls (62)	94 %	98 %	Rossi & al., 2020
PD (94) vs Ctrls (56)	94 %	100 %	Shahwanaz & al., 2020*
PD (53) vs non- $\alpha$ -syn parkinsonism (26)	84 %	89 %	Van Rumund & al., 2019
PD (71) vs PSP/CBS (30)	94 %	100 %	Rossi & al., 2020
PD (88) vs MSA (65)	95%	-	Shahwanaz & al., 2020*

# Biomarcadores tisulares



## Is Alpha-Synuclein in the Colon a Biomarker for Premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 Cases

Kathleen M. Shannon, MD,<sup>1\*</sup> Ali Keshavarzian, MD,<sup>2</sup> Hemraj B. Dodiya, MS,<sup>3</sup> Shriram Jakate, MD,<sup>4</sup> and Jeffrey H. Kordower, PhD<sup>3</sup>  
*Movement Disorders, Vol. 27, No. 6, 2012*

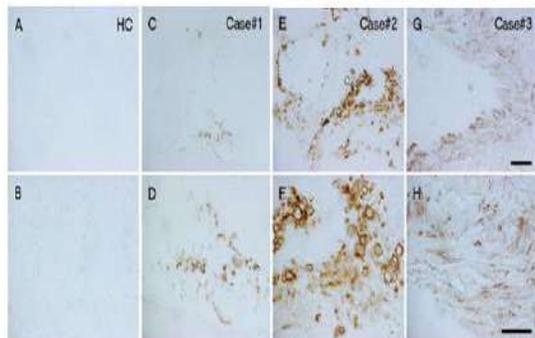
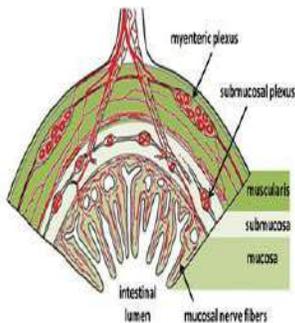
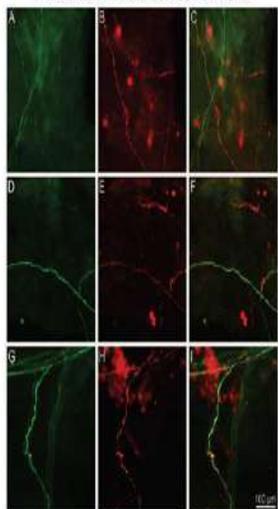


FIG. 1. Low- (A, C, E, and G) and high-power (B, D, F, and H) photomicrographs showing α-SYN pathology through the colon from a healthy control (A and E), case 1 (2 years pre-PD diagnosis) (C and G), case 2 (2 years pre-PD diagnosis) (E and F), and case 3 (5 years pre-PD diagnosis) (G and H). Scale bar in (A, C, E, and G) represents 50 μm and in (B, D, F, and H) represents 30 μm.  
 SHANNON ET AL.

## Lewy Pathology in Gastric and Duodenal Biopsies in Parkinson's Disease

Hélène Pouclet, MD,<sup>1,2,3,4</sup> Thibaud Lebouvier, MD, PhD,<sup>1,2,3,4</sup> Emmanuel Coron, MD, PhD,<sup>1,2,3,5</sup> Michel Neurlist, PhD,<sup>1,3,5</sup> and Pascal Derkinderen, MD, PhD<sup>1,2,3,4</sup>

*Movement Disorders, Vol. 27, No. 6, 2012*



	author	tissue	observation	PD	control
myenteric plexus	Kobayashi, 2008	post-mortem	α-syn <sup>+</sup> body*	3/11	0/14
	Sold, 2013	-	α-syn <sup>+</sup>	12/20	44/77
	Bethoux, 2012	-	α-syn <sup>+</sup>	-	11/23
submucosal plexus	Lebouvier, 2010	biopsy	phospho-α-syn	21/25	0/16
	Pouclet, 2012	-	phospho-α-syn	4/9	0/16
	Sold, 2013	-	α-syn <sup>+</sup>	12/20	44/77
	Bethoux, 2012	-	α-syn <sup>+</sup>	-	11/23
mucosal nerve fibers	Shannon, 2011	biopsy	α-syn <sup>+</sup>	9/9	0/11
	Pouclet, 2012	-	phospho-α-syn	3/9	0/16

The photomicrographs show Lewy neurites immunoreactive for phosphorylated alpha-synuclein (Fig. 1B,E,H) and neurofilament 200 (Fig. 1A,D,G) merge in Fig. 1C,F,I) in gastric (Fig. 1A-C), duodenal (Fig. 1D-F), and duodenal (G-I) submucosa obtained after microdissection of routine upper gastrointestinal biopsies. Biopsies were performed in a 66-year-old man with Parkinson's disease during device implantation for continuous levodopa enteral infusion (Duodopa). Written informed consent was obtained from the patient before the endoscopic procedure.

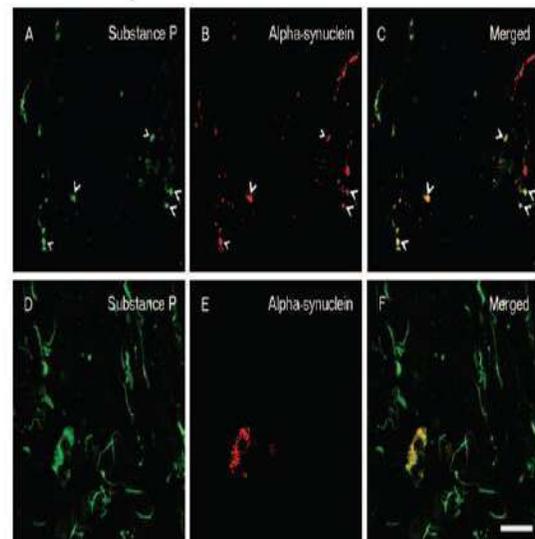


FIG. 2. Photomicrographs show fluorescence images for substance P (A and D) and α-SYN (B and E) staining. For cases 2 (A-C) and 3 (D-F). Note in the merged panels (C and F), the yellow color represents the colocalization of substance P-positive fibers and puncta (arrow heads) and perikaryon (arrow) with α-SYN. Scale bar in (F) represents 20 μm and applies to all panels (A-F).

## REVIEW

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 10, 2019*

## Value of In Vivo α-Synuclein Deposits in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Kazuto Tsukita, MD,<sup>1,2,3\*</sup> Haruhi Sakamaki-Tsukita, MD,<sup>1,2</sup> Kanta Tanaka, MD,<sup>2,4</sup> Toshihiko Suenaga, MD, PhD,<sup>2</sup> and Ryosuke Takahashi, MD, PhD<sup>1</sup>

- In vivo, la inmunoreactividad de la α-synucleina tiene la potencialidad como un biomarcador patológico para EP
- El anticuerpo Anti α-synucleina fosforilada tiene una especificidad mayor que el anticuerpo anti α-synucleina nativa.
- El examen de biopsia de piel empleando anticuerpo Anti α-synucleina fosforilada tiene la mayor precisión diagnóstica aunque la viabilidad sigue siendo un problema importante



# Biomarcadores Genéticos

- Varios genes relacionados con el desarrollo de EP, sin embargo solo representan un pequeño porcentaje de los casos<sup>1</sup>
  - PARK1 y PARK4 son mutaciones o duplicaciones genéticas de la  $\alpha$ -synucleína<sup>1</sup>
  - PARK8 codifica la quinasa rica en leucina 2 (LRRK2) y es la mutación más frecuente de las formas familiares y esporádicas de EP<sup>1-3</sup>
  - PARK2 es la mutación genética más común relacionada con la EP de comienzo precoz<sup>2</sup>

Monozygotic Twins with *LRRK2* Mutations: Genetically Identical but Phenotypically Discordant

Susanne A. Schneider, MD, PhD<sup>1</sup> and Michael R. Johnson, MD<sup>2</sup>

- Las mutaciones genéticas pueden identificar a personas con riesgo de desarrollar EP pero definitivamente no pueden ser empleadas para predecir el desarrollo de EP<sup>3</sup>

Identical Twins with Leucine Rich Repeat Kinase Type 2 Mutations Discordant for Parkinson's Disease

Georgia Xiromerisou, MD, PhD,  
Henry Houkden, PhD, MRCP, Anna Sailer, MD,  
Laura Silveira-Moriyama, MD, PhD, John Hardy, PhD, and  
Andrew I. Lees, MD, FRCP\*

1. Gasser. *Mov Disord.* 2007;22(suppl 17):S343-S350

2. Stephenson et al. *Mov Disord.* 2009;24(suppl 2):S665-S670.

3. Gasser. *Neurology.* 2009;72(suppl 7):S27-S31.

# Molecular genetics of Parkinson's disease: Contributions and global trends



Manabu Funayama<sup>1,2</sup>, Kenya Nishioka<sup>2</sup>, Yuanzhe Li<sup>2</sup> and Nobutaka Hattori<sup>1,2,3</sup>

Journal of Human Genetics (2023) 68:125–130

Estudios de asociación de todo el genoma (GWAS):

- Hasta ahora se han informado alrededor de 200 genes relacionados con la EP.
- Un metanálisis reciente de GWAS identificó 90 variantes independientes en 78 regiones genómicas asociadas con la EP

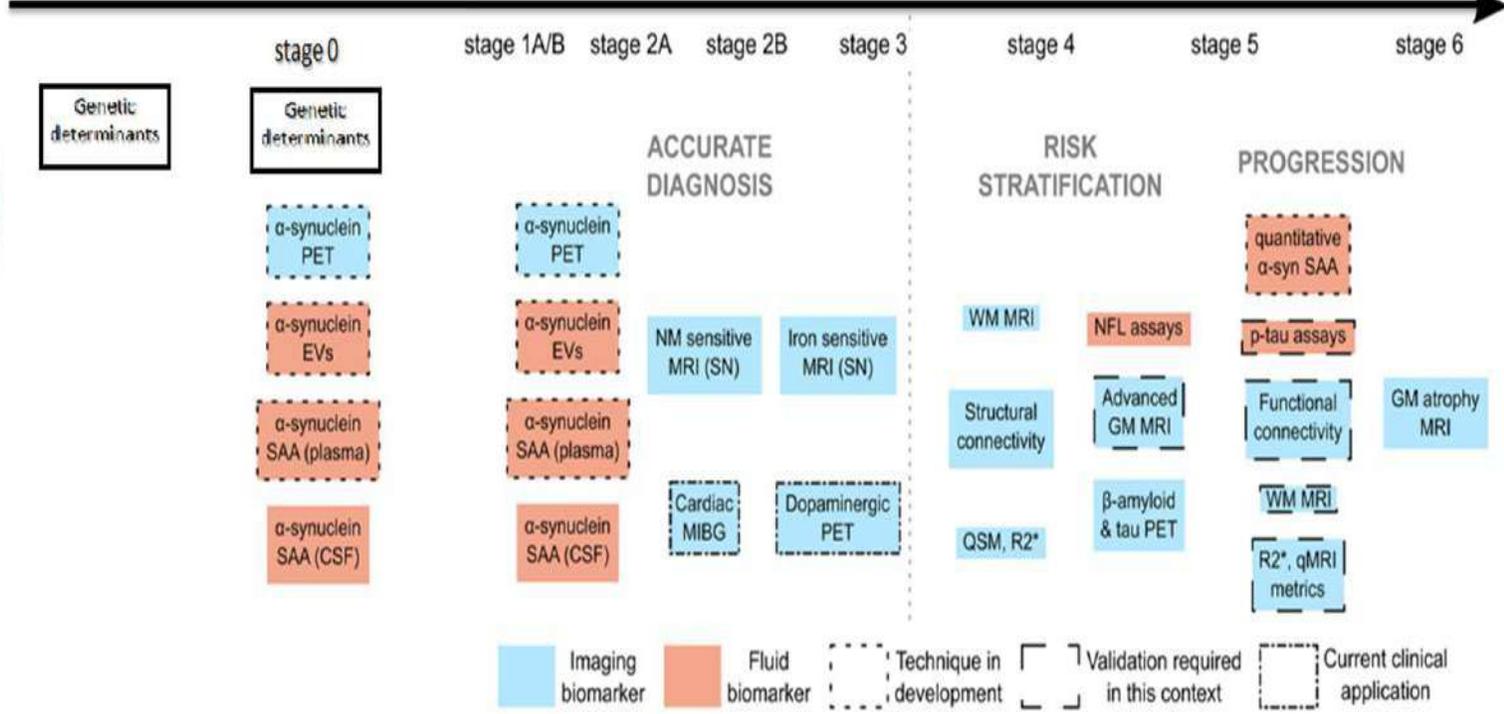
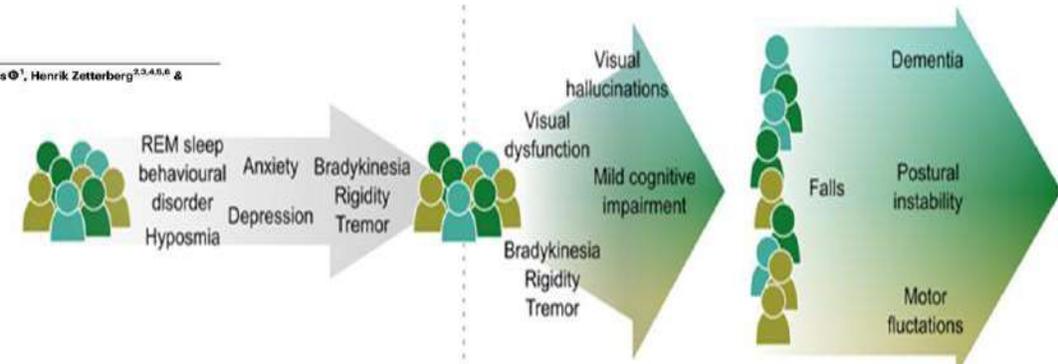
**Table 1.** PD-related genes registered in OMIM

Loci	Chromosomal position	Gene
<i>PARK1/4</i>	4q21.3-q22	<i>SNCA</i>
<i>PARK2</i>	6q25.2-27	<i>PRKN</i>
<i>PARK3</i>	2p13	unknown
<i>PARK5</i>	4p13	<i>UCH-L1</i>
<i>PARK6</i>	1p36.12	<i>PINK1</i>
<i>PARK7</i>	1p36.23	<i>DJ-1</i>
<i>PARK8</i>	12q12	<i>LRRK2</i>
<i>PARK9</i>	1p36	<i>ATP13A2</i>
<i>PARK10</i>	1p32	unknown
<i>PARK11</i>	2q36-q37	<i>GIGYF2</i>
<i>PARK12</i>	Xq21-q25	unknown
<i>PARK13</i>	2p13.1	<i>HTRA2</i>
<i>PARK14</i>	22q13.1	<i>PLA2G6</i>
<i>PARK15</i>	22q11.2-qter	<i>FBXO7</i>
<i>PARK16</i>	1q32	unknown
<i>PARK17</i>	16q12	<i>VPS35</i>
<i>PARK18</i>	3q27-qter	<i>EIF4G1</i>
<i>PARK19</i>	1p31.3	<i>DNAJC6</i>
<i>PARK20</i>	21q22.11	<i>SYNJ1</i>
<i>PARK21</i>	3q22.1	<i>DNAJC13</i>
<i>PARK22</i>	7p11.2	<i>CHCHD2</i>
<i>PARK23</i>	15q22.2	<i>VPS13C</i>
<i>PARK24</i>	10q22.1	<i>PSAP</i>



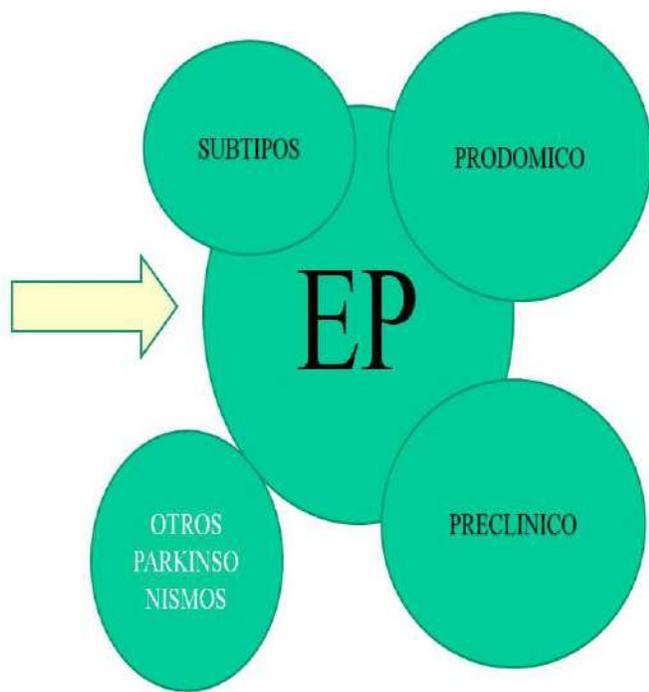
# Neuroimaging and fluid biomarkers in Parkinson's disease in an era of targeted interventions

Angeliki Zarkali<sup>1</sup>, George E. C. Thomas<sup>1</sup>, Henrik Zetterberg<sup>2,3,4,5,6</sup> & Rimona S. Weil<sup>1,7\*</sup>



# Uso de Biomarcadores en el diagnóstico de la EP

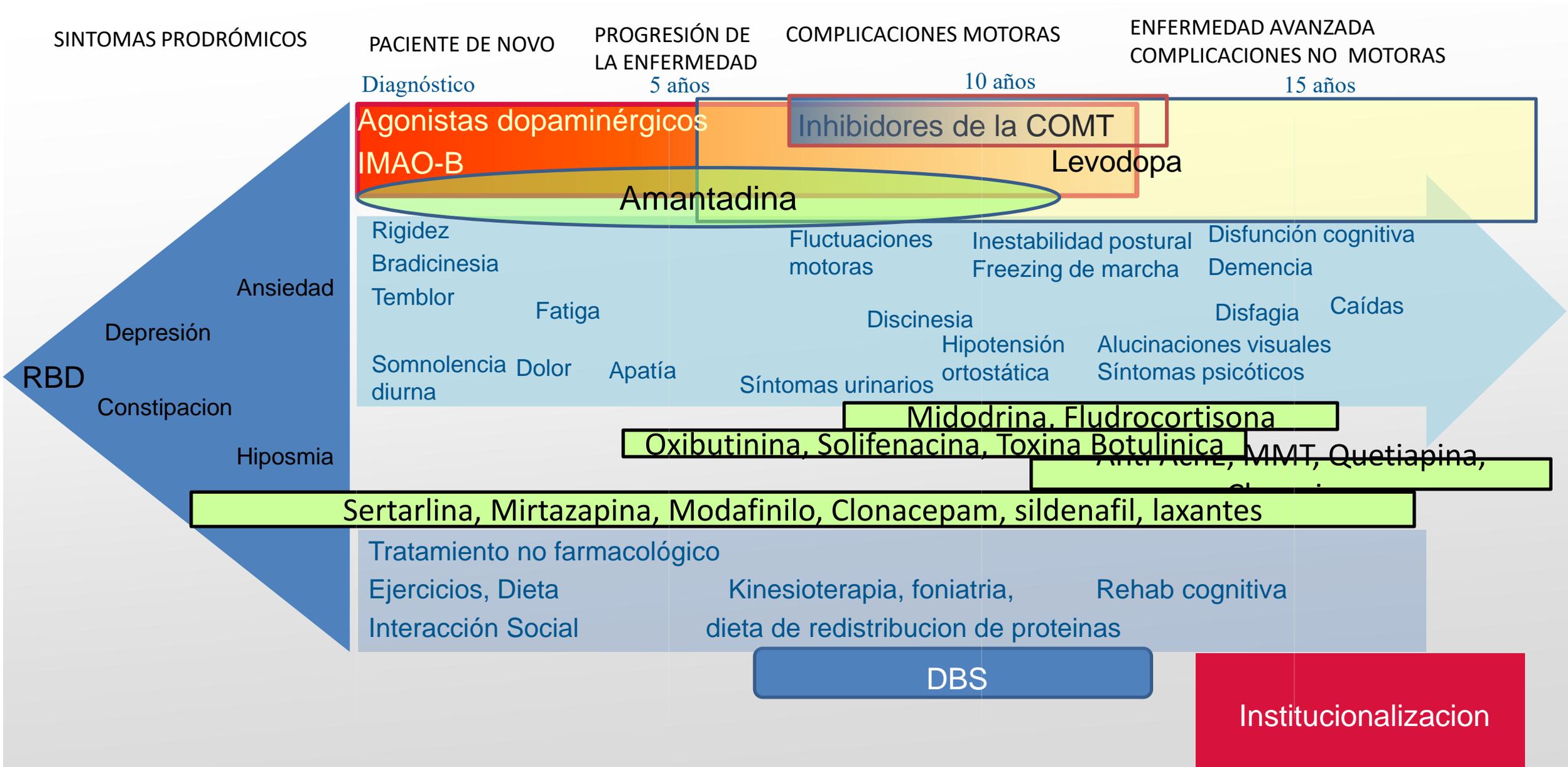
- Neuroimágenes
- Genética
- Fluidos biológicos
- Tejidos



# Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson Cual es la mejor Receta?



# Enfermedad de Parkinson: Síntomas característicos y tratamiento según sus etapas evolutivas



# Etapas evolutivas en el tratamiento de la EP

- Paciente “de novo” : Período de “luna de miel”
- Progresión de la enfermedad: Ajustes de medicación y terapias combinadas
- Complicaciones motoras: Ajustes de medicación y terapias combinadas  
(Fluctuaciones y Diskinesias) Medicación “On Demand”
- Enfermedad avanzada: Terapias Avanzadas:  
DBS. Bombas de infusión de Duodopa o Apomorfina  
Tratamientos de síntomas no dopaminérgicos

# Etapas evolutivas de la EP

## Abordaje Terapéutico

- Paciente “de novo”
- Progresión de la enfermedad
- Complicaciones motoras
- Enfermedad avanzada

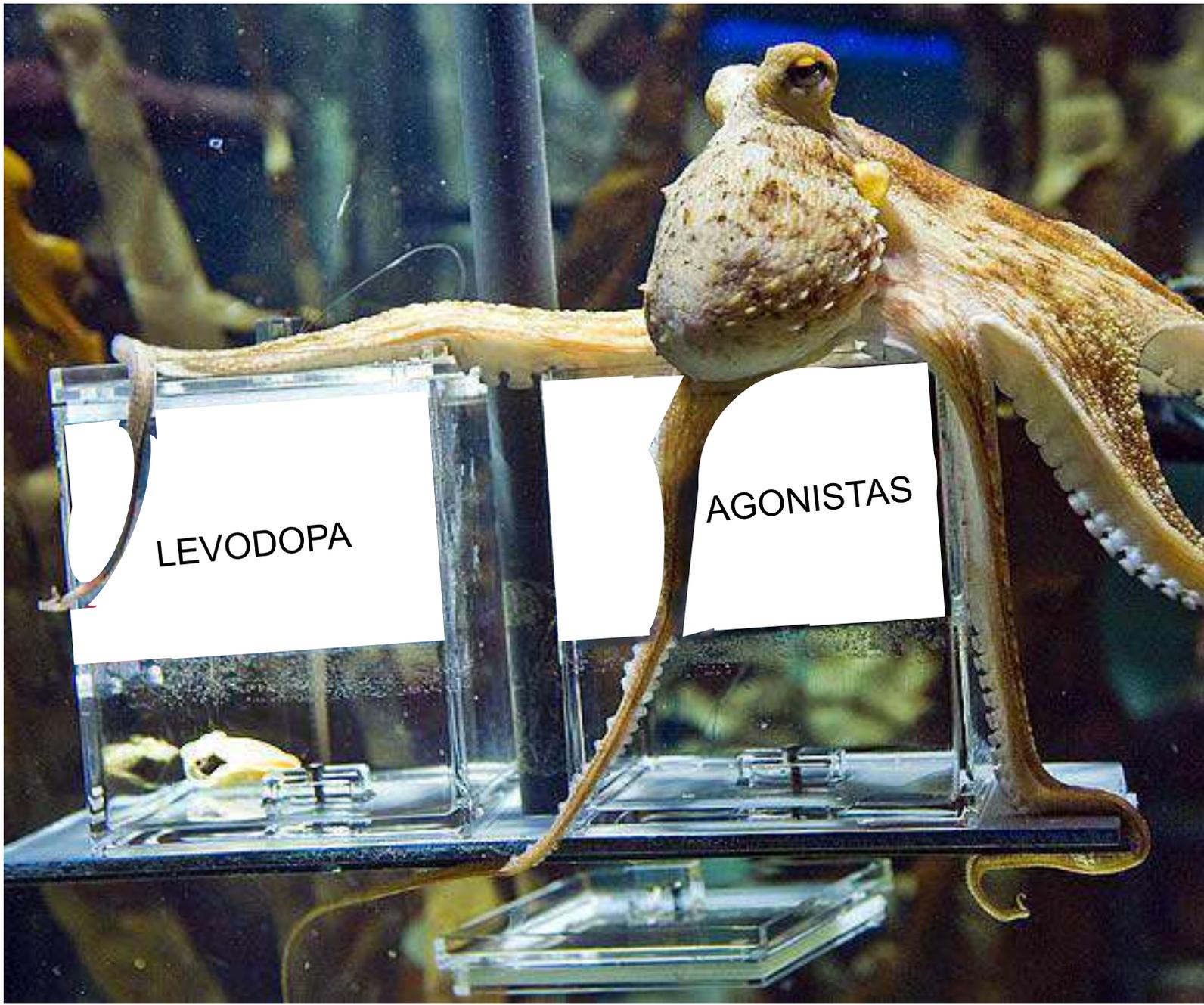


## Monoterapias Aprobadas por la FDA

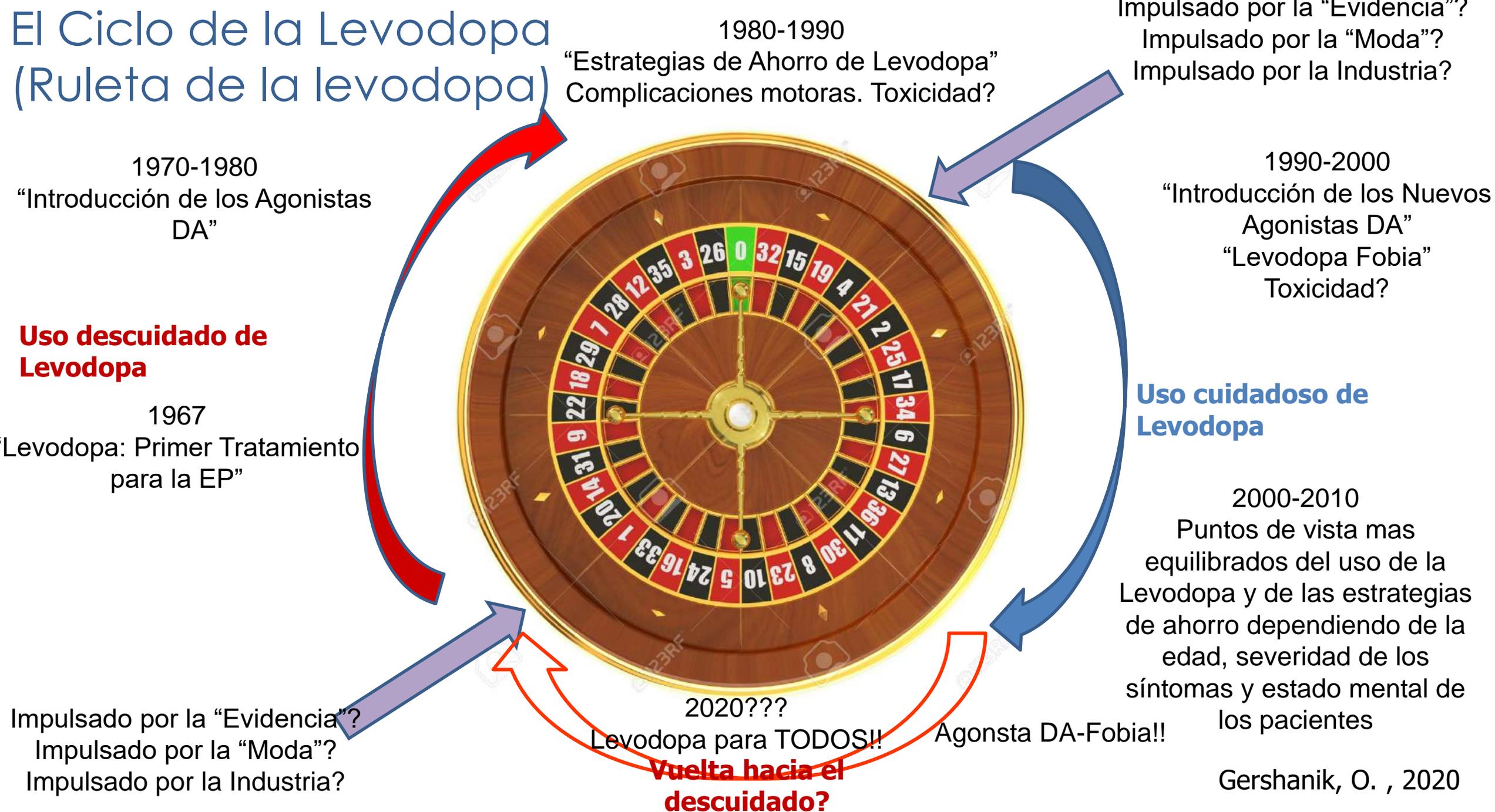
AGENTE	PROS	CONTRAS
<b>MAO B Inhibidores</b>	<b>Efectivo</b> <b>Una vez al día</b> <b>Perfil de EAs similar al placebo</b>	<b>Potenciales interacciones farmacológicas</b>
<b>Carbidopa/ Levodopa</b>	<b>Altamente efectiva</b> <b>Rápido comienzo de acción</b>	<b>Fluctuaciones Motores y diskinesias al largo plazo</b>
<b>Agonistas Dopaminérgicos</b>	<b>Efectivos</b> <b>Retrasan el inicio de la terapia con L-dopa</b> <b>Disminuyen el riesgo de complicaciones motoras</b>	<b>EAs Neuropsiquiátricos</b> <b>Somnolencia</b> <b>EAs específicos para los Agonistas</b>
<b>Amantadina</b>	<b>Efectos Antidiskinéticos</b>	<b>EAs Cognitivos</b> <b>EAs Anticolinérgicos</b>

# Elección de tratamiento: Controversia histórica

- La levodopa debería darse a todos los pacientes desde el inicio
- En algunos casos sería recomendable posponer la Levodopa y recurrir a otras drogas



# El Ciclo de la Levodopa (Ruleta de la levodopa)



# Clinical and Pharmacological Differences in Early- Versus Late-Onset Parkinson's Disease

G. Gomez Arevalo, R. Jorge, S. Garcia, O. Scipioni, and O. Gershanik

## Nuestra experiencia . . .

- El empleo de estrategias de ahorro de levodopa resultó en una reducción significativa de diskinesias problemáticas en pacientes jóvenes comparado con lo que ocurría en el pasado
- El manejo de los pacientes con EP (sobre todo jóvenes o con síntomas leves) es posible con drogas de segunda línea sin tener que sacrificar su calidad de vida
- Permite una reducción significativa de las complicaciones motoras durante un número significativo de años ("el viaje")
- la levodopa para "todos" no es una estrategia universalmente aceptada

**TABLE 2. Motor fluctuations**

Variables	EOPD	LOPD
Presence Onset	30 (88.2%)	21 (61.76%) <sup>a</sup>
Disease duration (yrs ± SD)	4.4 ± 2.5	4.3 ± 2.2
Duration of L-Dopa therapy (yrs ± SD)	2.7 ± 2.1	3.2 ± 1.5

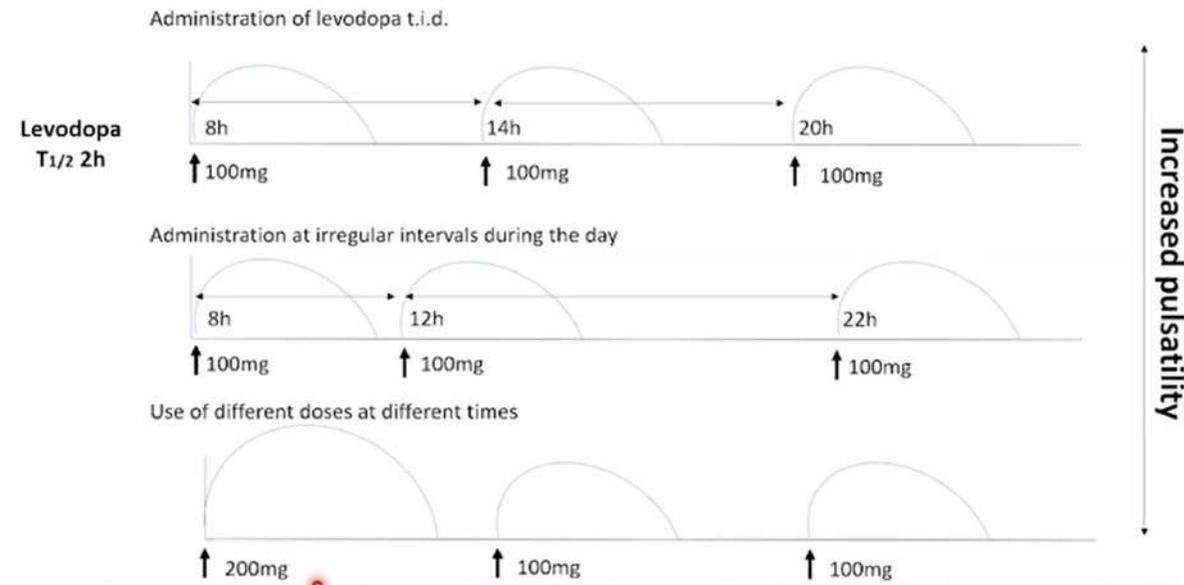
<sup>a</sup>  $p < 0.02$ .

*Movement Disorders*  
Vol. 12, No. 3, 1997, pp. 277–284  
© 1997 Movement Disorder Society

**TABLE 3. Dyskinesias**

Dyskinesias	EOPD	LOPD
Presence Onset	30 (88.2%)	18 (52.9%) <sup>a</sup>
Disease duration (yrs ± SD)	3.8 ± 2.9	5.4 ± 2.8 <sup>b</sup>
Duration L-Dopa therapy (yrs ± SD)	2.1 ± 2.6	4.1 ± 1.8 <sup>c</sup>
Type		
Chorea	26 (86.6%)	16 (88.8%)
Dystonia	22 (73.3%)	4 (22.2%) <sup>d</sup>
Ballism	13 (43.3%)	1 (5.5%) <sup>e</sup>
Presentation		
On	30 (100%)	18 (100%)
Off	18 (60%)	0 (0%) <sup>f</sup>
Biphasic	13 (43.3%)	1 (5.5%) <sup>g</sup>
Disability		
None	2 (6.6%)	14 (77.7%)
Mild	8 (26.6%)	2 (11.1%)
Moderate	14 (46.6%)	2 (11.1%)
Severe	6 (20%)	0 (0%) <sup>f</sup>

# Errores comunes en la administración de la Levodopa



- En muchos países (EE.UU y Europa) la levodopa se da 3 veces al día.
- Este esquema de dosis estaba incluido en el prospecto original de las formulaciones de levodopa/IDAA introducidos en los 70
- No se basa en parámetros farmacocinéticos, debido a que la  $V_{1/2}$  corta de la levodopa (menor a 2 hs) y la imposibilidad de este modo de alcanzar la meseta

- La pulsatilidad de la levodopa induce cambios farmacodinámicos plásticos
- Varios estudios sobre la farmacocinética de la levodopa sugieren lque es más conveniente administrarla más frecuentemente
- la dosificación repetida en estudios experimentales evitó períodos prolongados con levodopa plasmática baja
- La administración más frecuente de levodopa (menos pulsátil) resultó en una incidencia reducida de diskinesia (4.9%) vs el modo tradicional de administración (50%) luego de 5 años

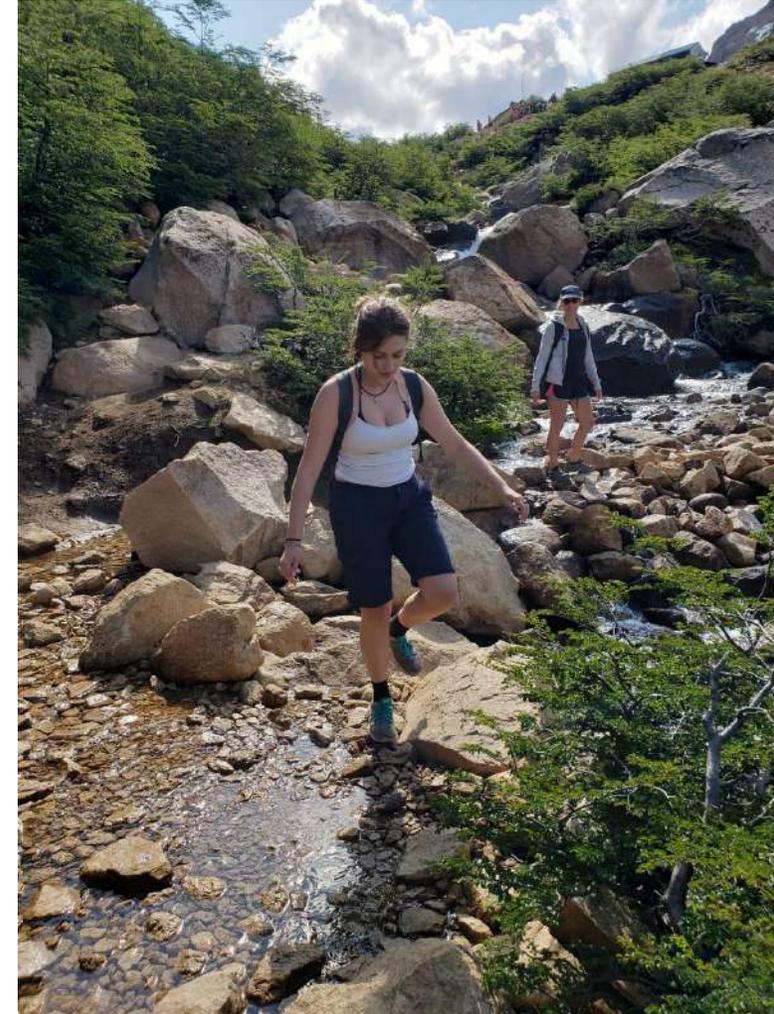
# Enfoques terapéuticos de la complicaciones Motoras Inducidas por L-

- Prevención
  - Estrategias de ahorro de levodopa: Las estrategias que estimulen al cerebro en forma menos pulsátil y más “continua” podrían disminuir el riesgo de complicaciones motoras
  - Uso racional de la levodopa: dosis mínima a intervalos cortos desde su inicio. Evitar triple combinación desde el inicio. Formulaciones de liberación controlada solo para akinesia matinal y nocturna (ojo con diskinesias bifásicas!!)
- Fraccionamiento de la levodopa
  - Diskinesias de pico de dosis: - reducir cada dosis y fraccionar dosis de levodopa
  - Diskinesias bifásicas : - aumentar dosis y usar preparaciones solubles de levodopa
- Amantadina
- Clozapina
- Terapias Avanzadas:
  - Apomorfina subcutánea
  - Duodopa
  - Cirugía: Lesionales vs DBS

# Etapas evolutivas de la EP

## Abordaje Terapéutico

- Paciente “de novo”
- Progresión de la enfermedad
- **Complicaciones motoras**
- Enfermedad avanzada



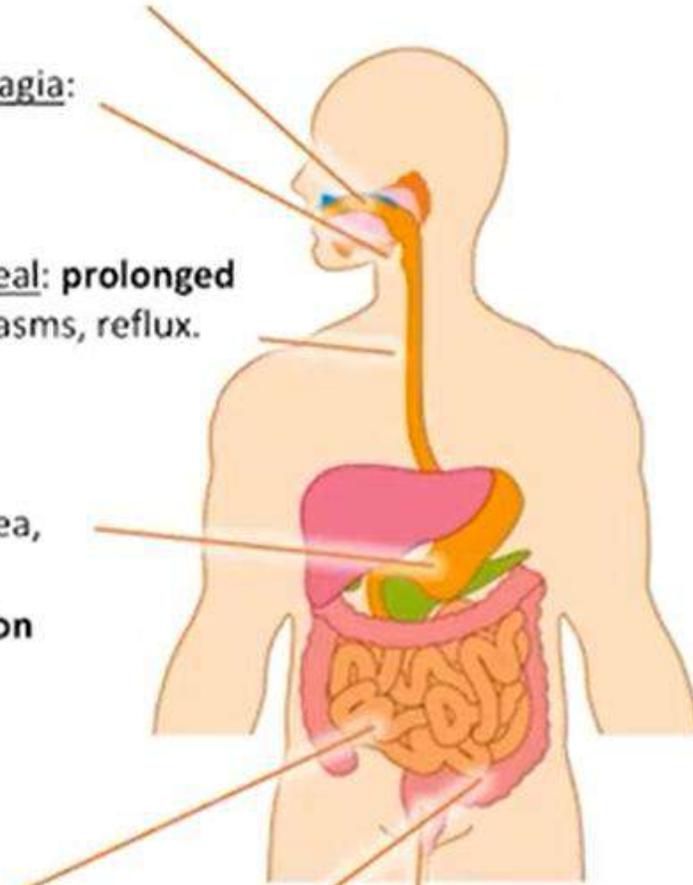
# Factores GI en la absorción de la levodopa

- Reduced swallowing frequency: sialorrhoea

- Oropharyngeal dysphagia: risk of aspiration

- Oesophageal: prolonged transit, spasms, reflux.

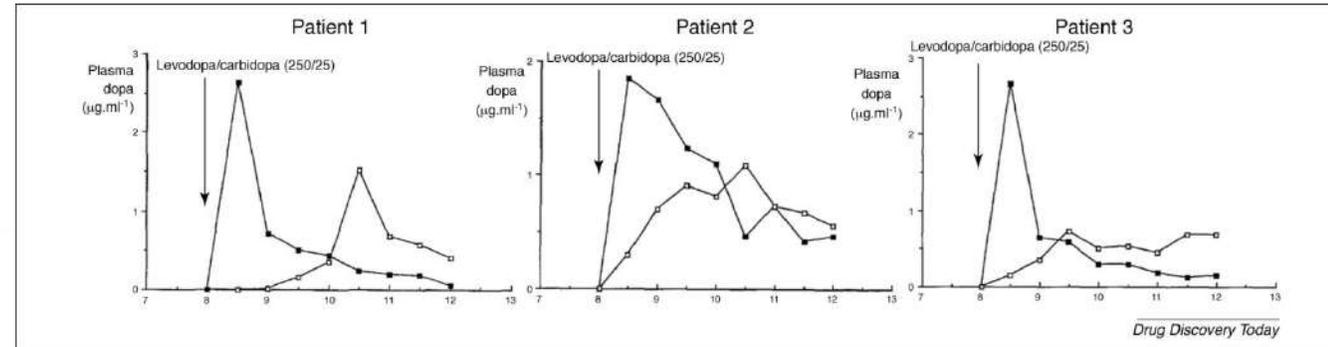
- Gastroparesis: nausea, weight loss, dyspepsia, impaired drug absorption



- Small intestines: dilatation

- Colon: constipation, megacolon

- Rectum: defaecation impairment

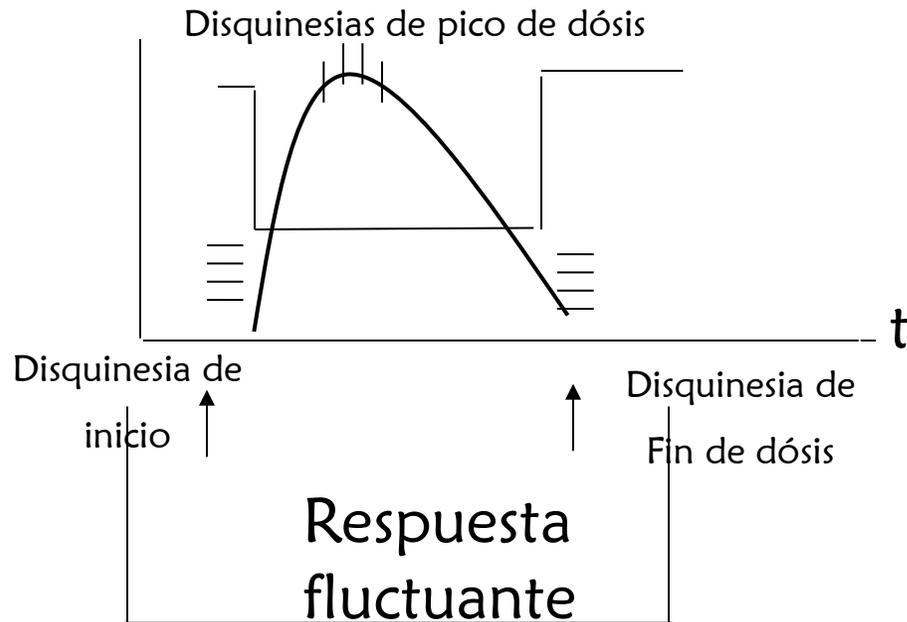


## Farmacocinéticos

- Vaciado gástrico retardado
- Aminoácidos que compiten por la absorción
- Vida media corta de la levodopa (c. 90 min)

# Factores subyacentes a la aparición de complicaciones motoras inducidas por Levodopa

## Diskinesias



## Farmacodinámicos

- Pérdida de 'almacenamiento' presináptico a medida que se degenera la vía nigroestriatal
- Cambios plásticos en la población de receptores postsinápticos
- Cambios en la transcripción de genes estriatales

# Enfoques terapéuticos de la complicaciones Motoras Inducidas por L-Dopa

- Prevención

- Estrategias de ahorro de levodopa: Las estrategias que estimulen al cerebro en forma menos pulsátil y más “continua” podrían disminuir el riesgo de complicaciones motoras
- Uso racional de la levodopa: dosis mínima a intervalos cortos desde su inicio. Evitar triple combinación desde el inicio. Formulaciones de liberación controlada: ojo con diskinesias bifásicas!!

- Fraccionamiento de la levodopa

- Diskinesias de pico de dosis: - reducir cada dosis y fraccionar dosis de levodopa
- Diskinesias bifásicas: - aumentar dosis y usar preparaciones solubles de levodopa

- Amantadina: reducción del 50% a las 4 semanas. Efecto sostenido

EA: confusión, edemas, prolongación de QT. Eliminación renal

- Clozapina: Eficaz, pero ... riesgo de agranulocitosis, aceptable

bajo monitoreo en uso off label

- Istradefilina?

- Terapias Avanzadas:

- Apomorfina subcutánea
- Duodopa
- Cirugía: Lesionales vs DBS



• “MARKET FLUCTUATIONS”

# Formulaciones orales de levodopa en fluctuaciones motoras

	Treatment of motor fluctuations	Implications for clinical practice
Standard formulation	Efficacious	Clinically useful
Controlled release formulation	Insufficient evidence	Investigational
Rapid-onset oral formulation		
Extended release IPX066	Efficacious	Clinically useful

Approved by EMA and FDA

Mean number of daily intakes: CD/LD ER: 3.6 vs IR: 5.0  
 OFF reduction vs IR -1.17 h (95% CI -1.69 to -0.66; p<0.0001)

Fox, Katzenschlager, Lim, et al. Mov Disord 2018, 1248-1266

Hauser Lancet Neurol 2013

**Dispersible L-dopa:**  
 1 RCT, n=5.

**CR L-Dopa:**  
 no/small (3-4%) difference from standard L-dopa in older RCTs; higher doses required: less absorption (~30%).

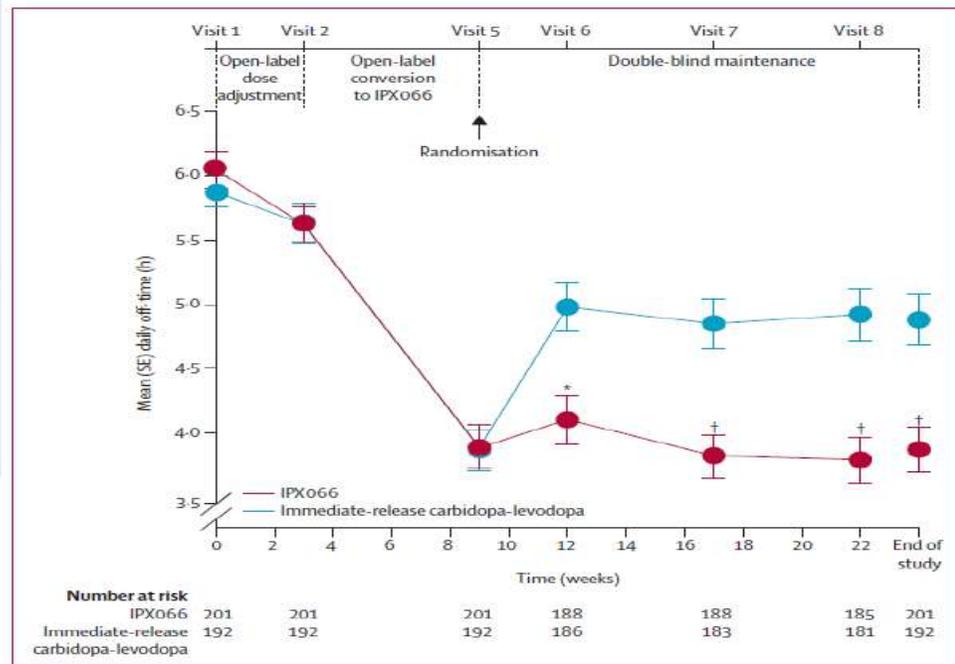


Figure 2: Mean daily off-time throughout the study  
 \*p=0.0004 vs immediate-release carbidopa-levodopa group by ANCOVA. †p<0.0001 vs immediate-release carbidopa-levodopa group by ANCOVA.

# Agonistas No ergóticos orales/transdérmicos

	Treatment of motor fluctuations	Safety	Implications for clinical practice
Piribedil	Insufficient evidence	Acceptable risk without specialised monitoring	Investigational
Pramipexole	Efficacious		Clinically useful
Pramipexole retard			
Ropinirole			
Ropinirole retard			
Rotigotine			

Fox Mov Disord 2018

Reducción del tiempo OFF: 0,7 a 2,5 hs/día

Eficacia similar: No inferioridad formulaciones de liberación retardada e inmediata. Rotigotina vs Pramipexol vs Ropinirol

Seguridad: EA neuropsiquiátricos (TCI), ataques de sueño (accidentes de transito), hipotensión ortostática

# Fluctuaciones motoras: tratamientos orales

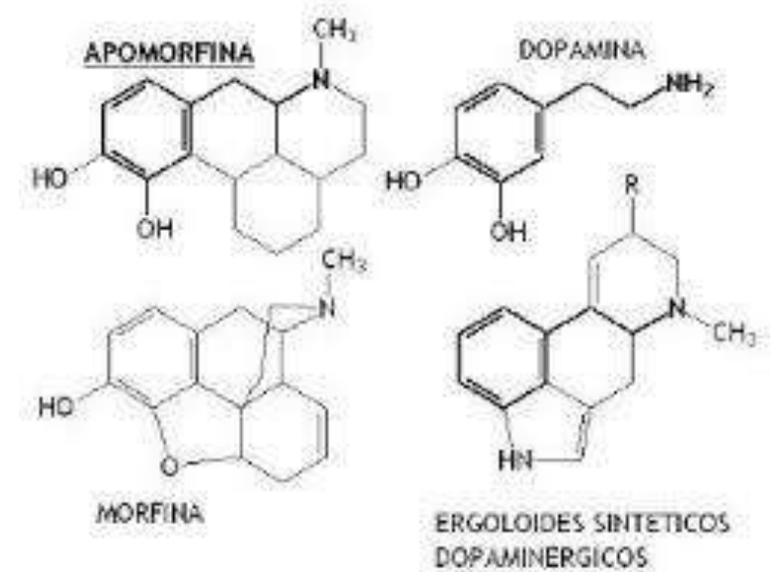
<b>COMT inhibitors</b>	<b>Entacapone</b>	Efficacious		<b>Clinically useful</b>
	<b>Tolcapone</b>	Efficacious	Acceptable risk with specialized monitoring	<b>Possibly useful</b>
	<b>Opicapone</b>	Efficacious		<b>Clinically Useful</b>
<b>MAO-B inhibitors</b>	<b>Selegiline</b>	Insufficient evidence		<b>Investigational</b>
	<b>Rasagiline</b>	Efficacious		<b>Clinically useful</b>
<b>Mixed MAOB-I and Glutamate release inhibitors</b>	<b>Zonisamide*</b>	Efficacious		<b>Clinically Useful</b>
	<b>Safinamide</b>	Efficacious		<b>Clinically useful</b>
<b>Adenosine A<sub>2A</sub> antagonists</b>	<b>Istradefylline</b>	Likely efficacious		<b>Possibly useful</b>

# Medicamentos “On demand” (“Dosis de Rescate”)

- Levodopa dispersable
- Apomorfina SC
- Apomorfina SL
- Levodopa inhalatoria

# Medicamentos “On Demand”: Apomorfina

- ❑ Agonista No ergótico
- ❑ Afinidad por todos los subtipos de receptores D; adrenérgicos; serotoninérgicos
- ❑ Agonista dopaminérgico de mayor eficacia y potencia
- ❑ La única droga tan eficaz como la levodopa
- ❑ Baja biodisponibilidad oral. Muy lipofílica Usos SC.
- ❑ Vida media corta (30 minutos)



Derivado de Morfina que pierde efecto narcótico y de depresión respiratoria y gana efecto agonista dopaminérgico

## Efecto Clínico

- Idéntico al de la levodopa
- Inicio a los 5 a 20 minutos (promedio 7 min)
- Duración 40 a 60 min (breve)

Cotzias NEJM 1970; Kempster JNNP 1990; Jenner&Katzenschlager Park Relat Disord 2016; Merello Clin Neuropharmacol 1997

# Medicamentos “On demand”: Apomorfina SC

- Prueba de apomorfina para determinar la dosis a la cual se logra una buena respuesta.
- Tratar los 3 días previos con domperidona oral, 10-20 mg tres veces al día. Puede ser necesario continuar la domperidona después de comenzar la terapia.
- Puede producirse hipotensión ortostática prominente
- Una dosis de 1 mg se administra por inyección subcutánea, con incrementos
- de 1 mg cada 15 minutos hasta que el paciente responda.
- Esta dosis en la cual que responde es la dosis que el paciente empleará por vez.

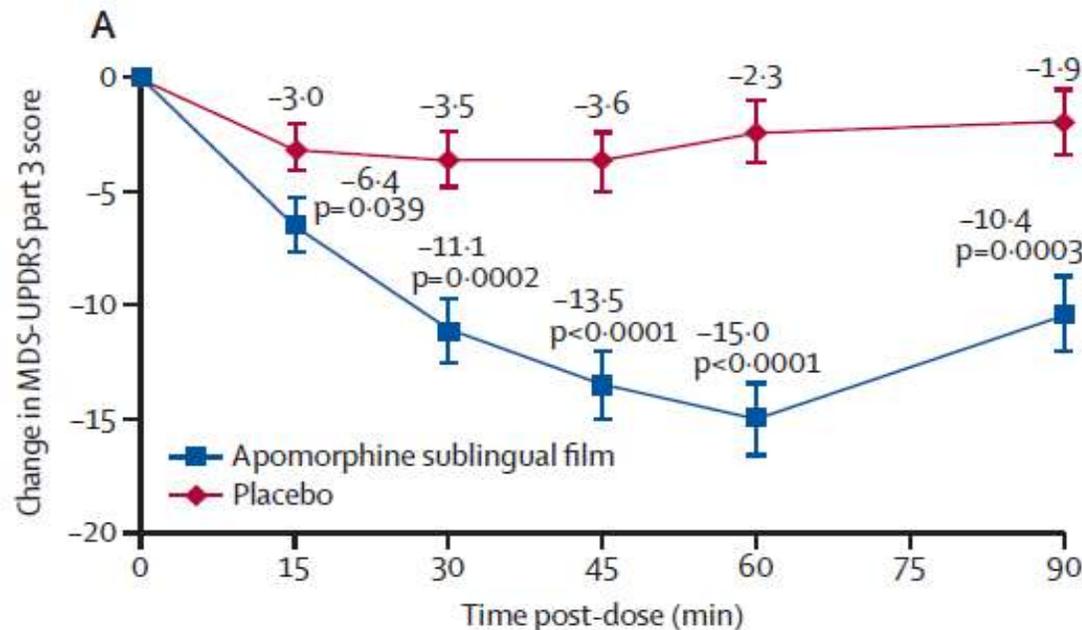
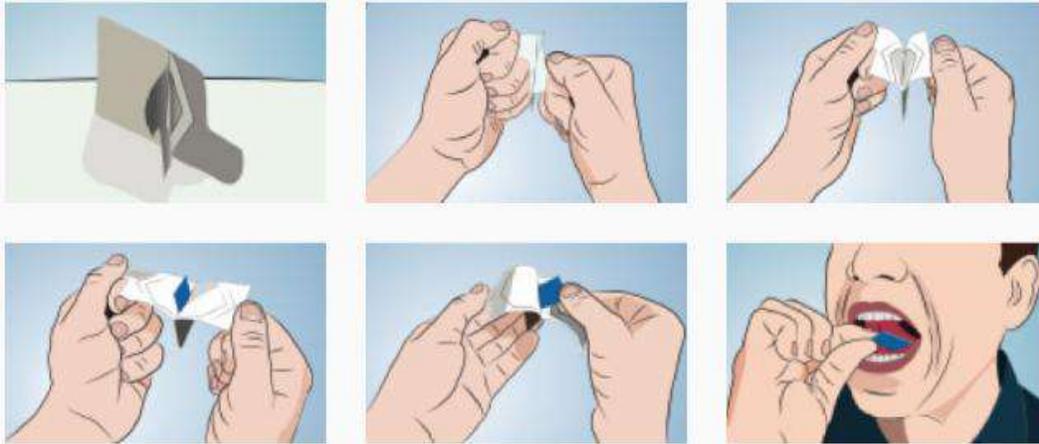


# Medicamentos “On demand”: Apomorfina sublingual

Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study

C Warren Olanow\*, Stewart A Factor, Alberto J Espay, Robert A Hauser, Holly A Shill, Stuart Isaacson, Rajesh Pahwa, Mika Leinonen, Parul Bhargava, Ken Sciarappa, Bradford Navia\*, David Blum, for the CTH-300 Study investigators†

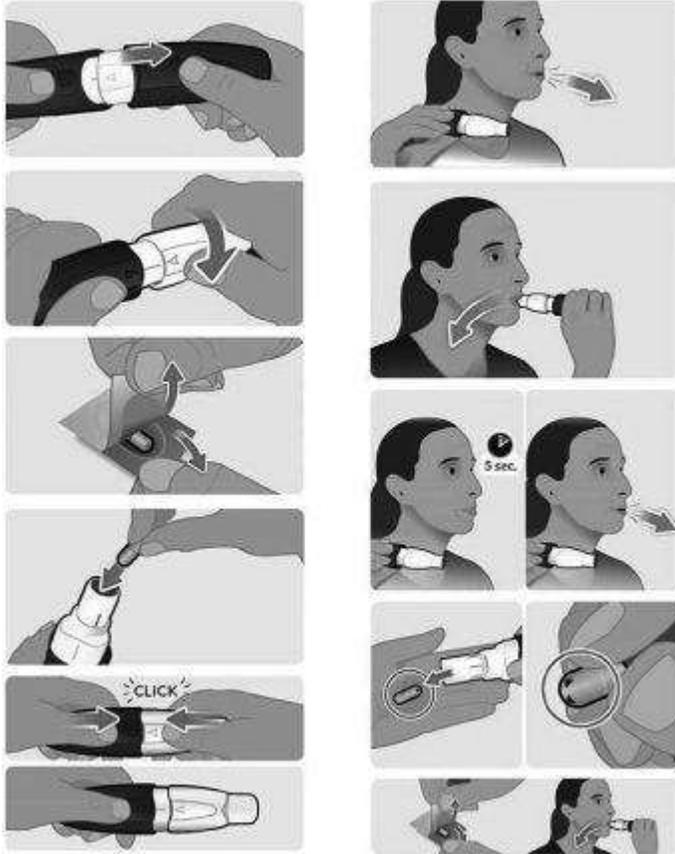
Lancet Neurology 2020;19:135-144



FDA approval May 2020

- Latencia: 21 minutos
- EA: náuseas, somnolencia, mareos, Irritación, eritema, edema, oral y faríngeo causa del 17% de discontinuación (28% de tasa de discontinuación global)

# Medicamentos "On demand": Levodopa inhalatoria



ARTICLES | VOLUME 18, ISSUE 2, P145-154, FEBRUARY 01, 2019

**Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial**

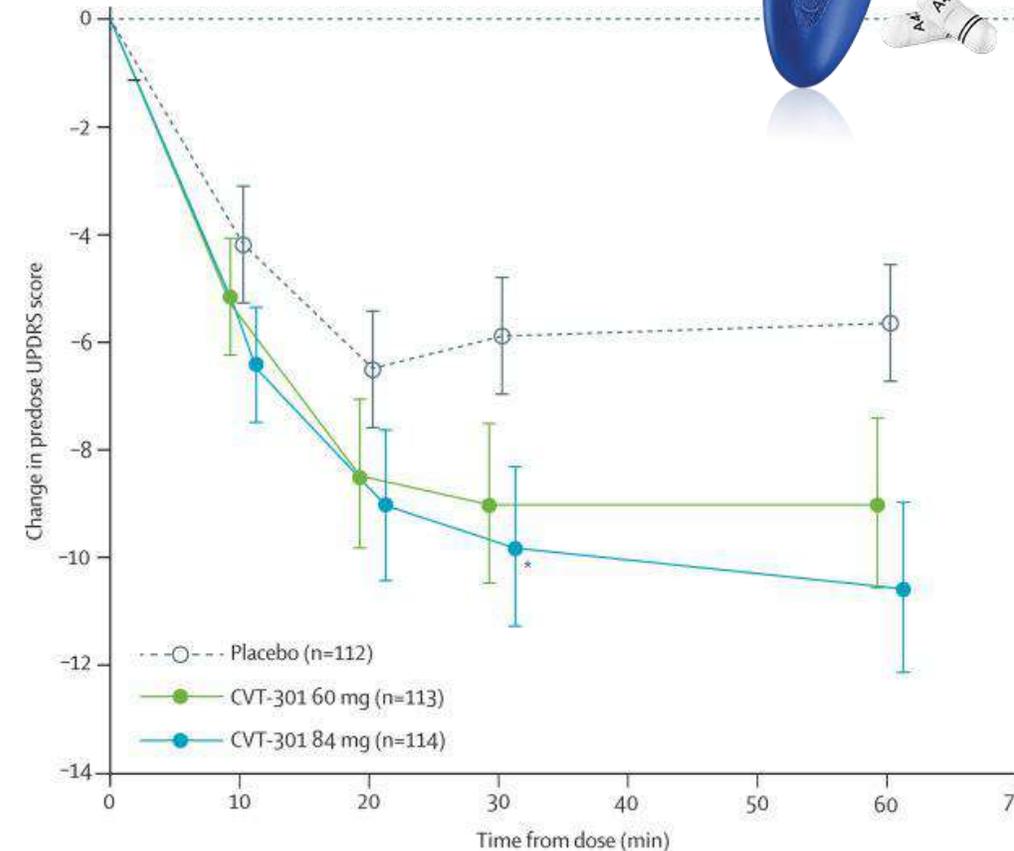
Prof Peter A LeWitt, MD · Prof Robert A Hauser, MD · Prof Rajesh Pahwa, MD · Stuart H Isaacson, MD · Prof Hubert H Fernandez, MD · Prof Mark Lew, MD · Marie Saint-Hilaire, MD · Emmanuelle Pourcher, MD · Lydia Lopez-Manzanares, MD · Prof Cheryl Waters, MD · Monika Rudzinska, MD · Alexander Sedkov, MS · Richard Batycky, PhD · Charles Oh, MD · on behalf of the SPAN-PD Study Investigators · Show less

THE LANCET  
Neurology



- Latencia 30 minutos
- EA:
- Tos (15 vs 2%)
- Infecciones respiratorias (6 vs 3%)
- Nauseas (5 vs 3%)
- Coloración del esputo (5 vs 0%)

FDA approval 2018



# Etapas evolutivas de la EP

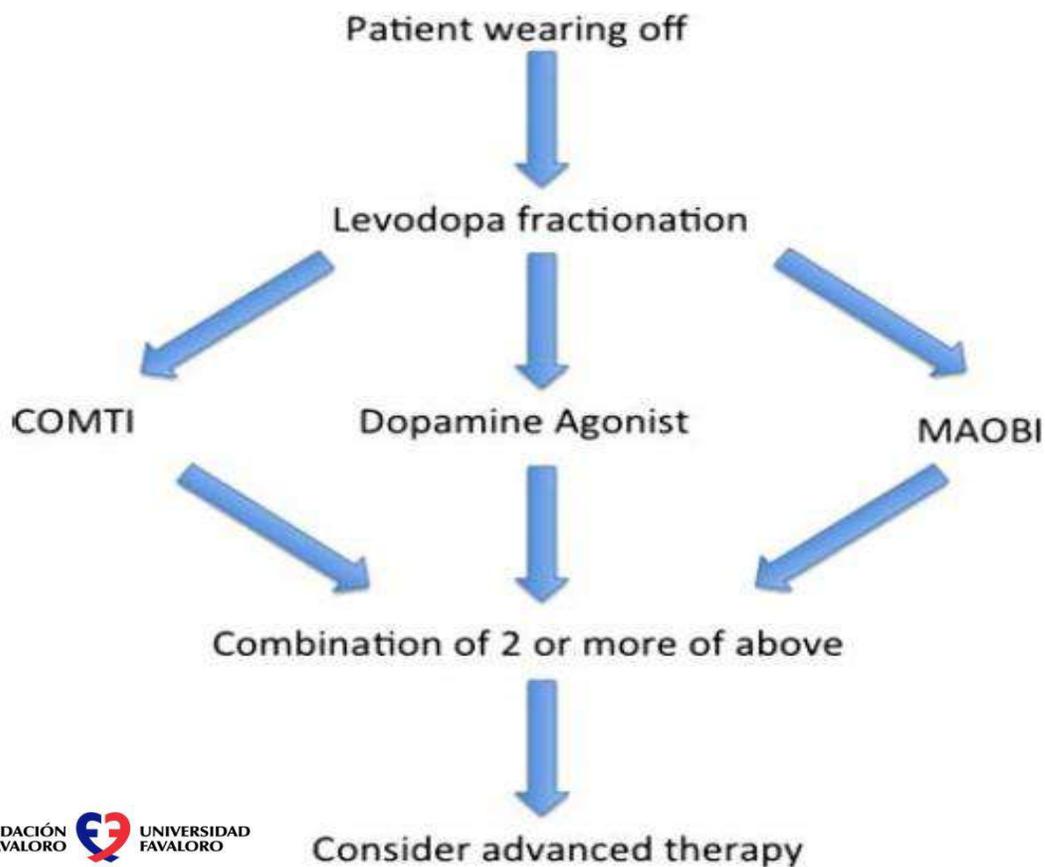
## Abordaje Terapéutico

- Paciente “de novo”
- Progresión de la enfermedad
- Complicaciones motoras
- **Enfermedad avanzada**



# Cuando las cosas se ponen difíciles:

¿cómo seleccionar a los pacientes con Enfermedad de Parkinson para terapias avanzadas?



**Only ~1%**

of PD patients in the US and EU are treated by advanced treatments but spend approx. \$800M\* (excluding surgery)



	US & EU
Total PD patients	2,200,000
Moderate PD patients	~900,000
Severe PD patients	~350,000
<b>Severe patients not treated with advanced treatments</b> ~>300,000	
DBS new patients/yr	~22,000
Duodopa/Duopa patient base	~3,500
Duodopa/Duopa new patients/yr	~700
Apomorphine patient base**	~4,000

\* DBS, Duopa/Duodopa and continuous apomorphine  
 \*\* Continuous apomorphine treatment

## Deep brain stimulation



Removal post infection	Seizures	Cognition impairments
~15%	2.4%	41%

Device sales: ~\$500M (excluding surgery)  
 Cost per patient: up to 100,000 1<sup>st</sup> yr, ~\$25,000 yr/5yr

## Intra-duodenal LD/CD pump (Duopa/Duodopa)



Peritonitis	Complication of insertion	Wound infection
3%	40%	21%

Sales: ~\$300M  
 Cost per patient: ~\$80,000/yr (US)

# Manejo de las Fluctuaciones persistentes

## DBS



## Infusión Continua de medicación

L-Dopa/Carbidopa  
Intestinal Gel (LCIG)



L-Dopa/Entacapone/Carbidopa  
Intestinal Gel (LECIG)



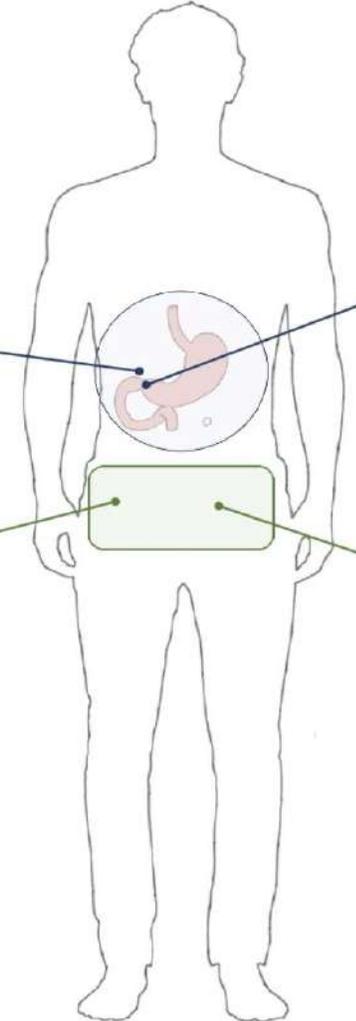
Continuous subcutaneous  
apomorphine infusion (CSAI)



- Subcutaneous L-Dopa/Carbidopa

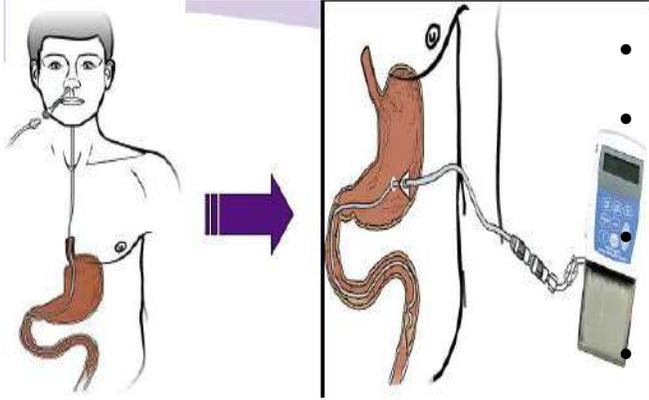


- Subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa



# Estimulación Dopaminérgica Continua (EDC): Bomba de DuoDopa

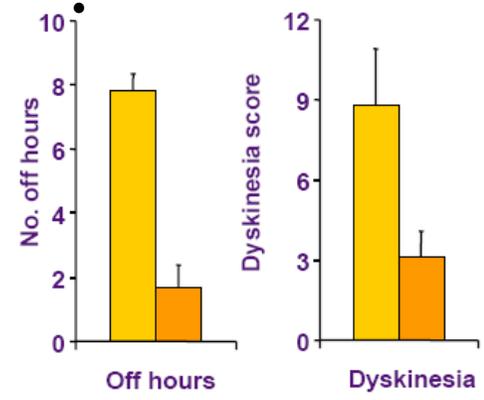
Nyholm D. *Clin Neuropharmacol*, 2003; 26(3):156-63  
Nilsson D. *Acta Neurologica Scandinavica*, 200; 104 (6):343-8



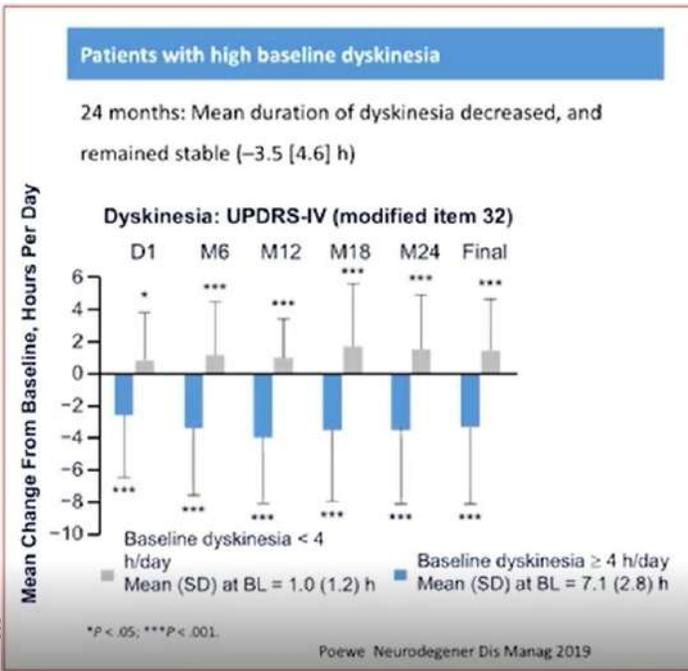
- Requiere internación por 1 semana
- Se coloca una sonda nasoyeyunal temporal, por lo general un viernes
- A los 3 días comienza en bomba de gel intestinal de levodopa / carbidopa
- Durante varios días, se optimiza la dosis de gel intestinal de levodopa / carbidopa ,
- Se realiza la gastrostomía percutánea y el paciente empieza a recibir levodopa / carbidopa gel y se retira la sonda naso-y ey unal
- Gel intestinal de levodopa / carbidopa se administra normalmente durante las horas de vigilia



A. Bomba  
B. Cartucho de DuoDopa  
C. PEG  
D. Sonda intestinal



- Ventajas:
  - pocas fluctuaciones plasmáticas
  - reducción en el tiempo "off"
  - reducción en la incidencia de dyskinesia
- Limitaciones:
  - terapia invasiva y costosa (de £ 36 024 a £ 94 000)



January 09, 2024

# AbbVie Launches PRODUODOPA® (foslevodopa/foscarbidopa) for People Living with Advanced Parkinson's Disease in the European Union



- *PRODUODOPA® (foslevodopa/foscarbidopa) is the first-and-only subcutaneous 24-hour infusion of levodopa-based therapy for the treatment of advanced Parkinson's disease*
- *PRODUODOPA demonstrated sustained improvements in "Off" time (when symptoms return between medication doses), "On" time (when symptoms are controlled) without dyskinesia (involuntary movement), and morning akinesia ("Off" time upon waking)*

[https://youtu.be/q6o\\_pco\\_7as](https://youtu.be/q6o_pco_7as)

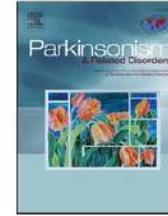




ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/parkreldis](http://www.elsevier.com/locate/parkreldis)

Short communication

### Long-term, continuous, subcutaneous levodopa/carbidopa infusion with ND0612 in Parkinson's disease: 3-year outcomes from the open-label BeyoND study

Aaron L. Ellenbogen<sup>a,\*</sup>, Werner Poewe<sup>b</sup>, Alberto J. Espay<sup>c</sup>, Tanya Simuni<sup>d</sup>, Tanya Gurevich<sup>e</sup>, Tami Yardeni<sup>f</sup>, Nelson Lopes<sup>f</sup>, Nissim Sasson<sup>f</sup>, Ryan Case<sup>g</sup>, Fabrizio Stocchi<sup>h</sup>, for the BeyoND study group

- Levodopa cerulenina (inhibidor de la síntesis de ácidos grasos que facilita la absorción transdérmica de levodopa)
- Levodopa zwitterionica (sistema de iontoforesis y fibras de intercambio iónico que estabiliza la levodopa)
- Levodopaetilester en parches (TV 1203, Teva Pharmaceuticals en fase III, y CHF 1301, Chiesi lanzada en Italia)
- Levodopa liposomal (diamidas fumaricas o maleicas de levodopa metilester)
- Glicosil derivados de levodopa que incrementan su pasaje por BHE

ND0612L



ND0612H



# Bomba de Apomorfina

## BOMBA DE INFUSION SC

- Ventajas: – pocas fluctuaciones plasmáticas
  - reducción en el tiempo “off” en un 60%
  - reducción en la incidencia de diskinesia en un 32%



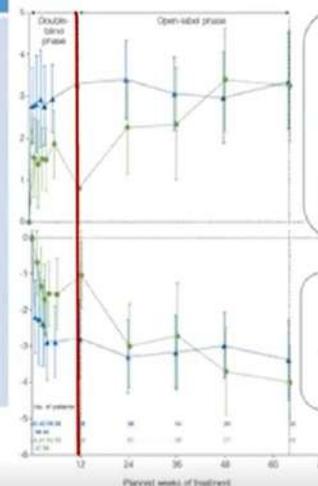
## Apomorphine infusion: TOLEDO 52-week open-label phase

84 patients entered open-label phase, 59=70.2% completed.

Combined results for patients entering open-label phase assessed from baseline of double-blind phase:

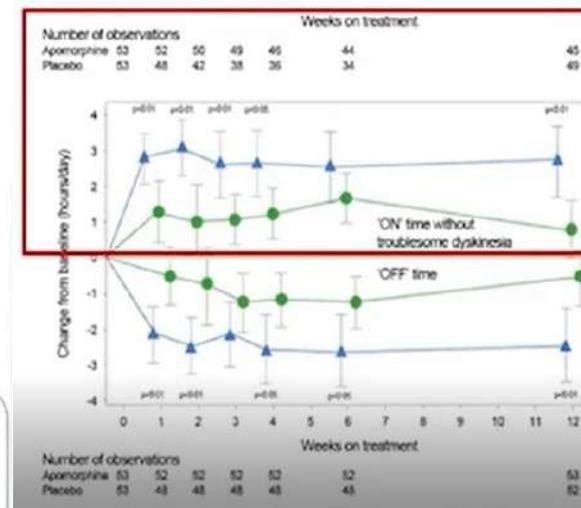
OLP safety set (n=84)	n (%)	OLP safety set (n=84)	n (%)
Patients with at least one AE	83 (98.8)		
Serious treatment-related AEs	8 (9.5)		
AEs leading to study discontinuation:	14 (16.7)	<b>Most common AEs (≥10% frequency)</b>	
• Infusion site reactions	4 (4.8)	• Infusion site nodules	46 (54.8)
• Fatigue	2 (2.4)	• Somnolence	19 (22.6)
• Autoimmune haemolytic anaemia	1 (1.2)	• Nausea	19 (22.6)
• Delirium	1 (1.2)	• Dyskinesia	14 (16.7)
• Dementia	1 (1.2)	• Fall	14 (16.7)
• Disturbance in attention	1 (1.2)	• Constipation	12 (14.3)
• Lymphoma	1 (1.2)	• Insomnia	13 (15.5)
• Nausea	1 (1.2)	• Dizziness	11 (13.1)
• Panic attack	1 (1.2)	• Infusion site erythema	11 (13.1)
• Somnolence	1 (1.2)	• Headache	9 (10.7)

### Efficacy sustained



Mean (±SD) change in daily ON time without troublesome dyskinesia: **3.31 (SD 3.12) hours**

Mean (±SD) change in daily OFF time: **-3.66 (2.72) hours**



107 patients, ≥ 3 hours OFF / day; 12 weeks: 4 weeks dose adjustment – 8 weeks stable – 52 weeks open label phase

**ON time without troublesome dyskinesia: treatment difference 1.97 hours (p=0.0008)**

**OFF time: treatment difference 1.89 hours (p=0.0025)**

Adapted from Katzenschlager R, et al. Lancet Neurology, 2018

### Limitaciones:

- Terapia Avanzada menos invasiva y costosa (depende de la dosis, pero puede llegar a £ 11 000 por año)
- Nódulos subcutáneos
- Autonómicos
- Psiquiátricos
- Anemia hemolítica (raro)

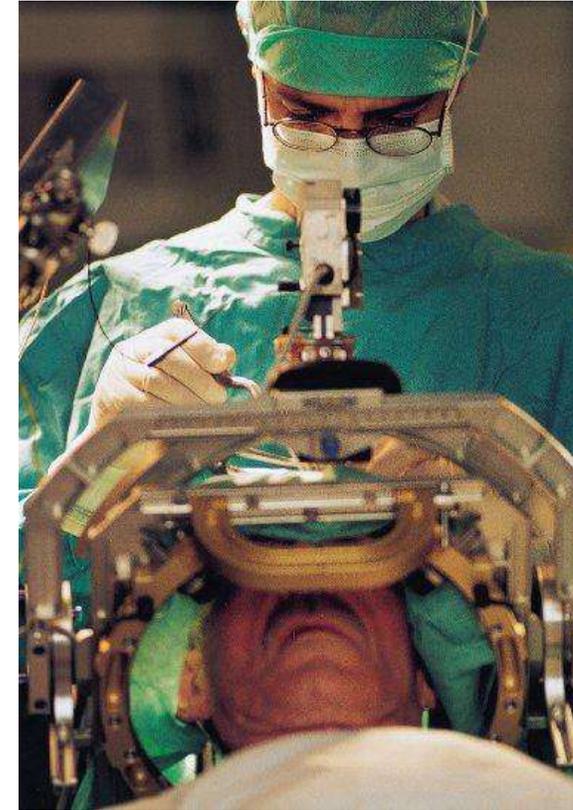
Katzenschlager, et al. Presented at MDS Meeting Nice, France, September 2019

# Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas sólo están indicadas en algunos casos muy determinados

El elemento clave para el éxito de estas intervenciones es la selección de las personas candidatas.

Costo anual £ 30 000,



# Selección de pacientes para ECP: Candidatos inadecuados

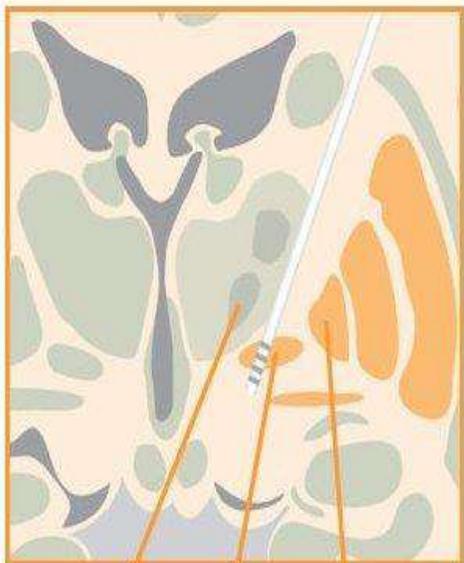
- Respuesta mínima o nula a la levodopa
  - Parkinsonismo atípico o secundario
  - Mal estado funcional durante el período “on”
- Disfunción cognitiva significativa
  - Escala de demencia de Mattis (MDRS > 120-130) *CAPSIT 99*
- Depresión u otras enfermedades psiquiátricas no tratadas
- Hipertensión no controlada o diátesis hemorrágica
- Cardiopatía inestable



- No quiere o no puede colaborar durante la intervención quirúrgica
- No quiere o no puede colaborar durante las visitas de programación
- Necesidad de anticoagulación continua que no puede interrumpirse en el período perioperatorio
- Neoplasia maligna asociada a una reducción importante de la esperanza de vida

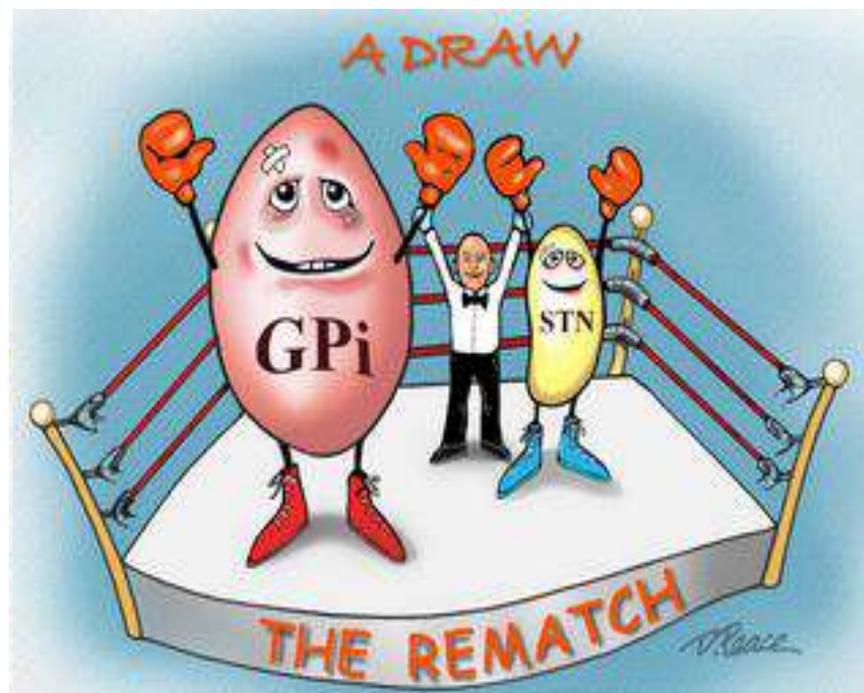
Lang AE, et al. *Mov Disord* 2006

# Cual es el Blanco??



Vim  
STN  
GPi

	GPi	STN	Vim
Tremor	+	++	+++
Rigidity	++	+++	
Akinesia	++	+++	
Dyskinesia	+++	++	
Primary dystonia	+++		



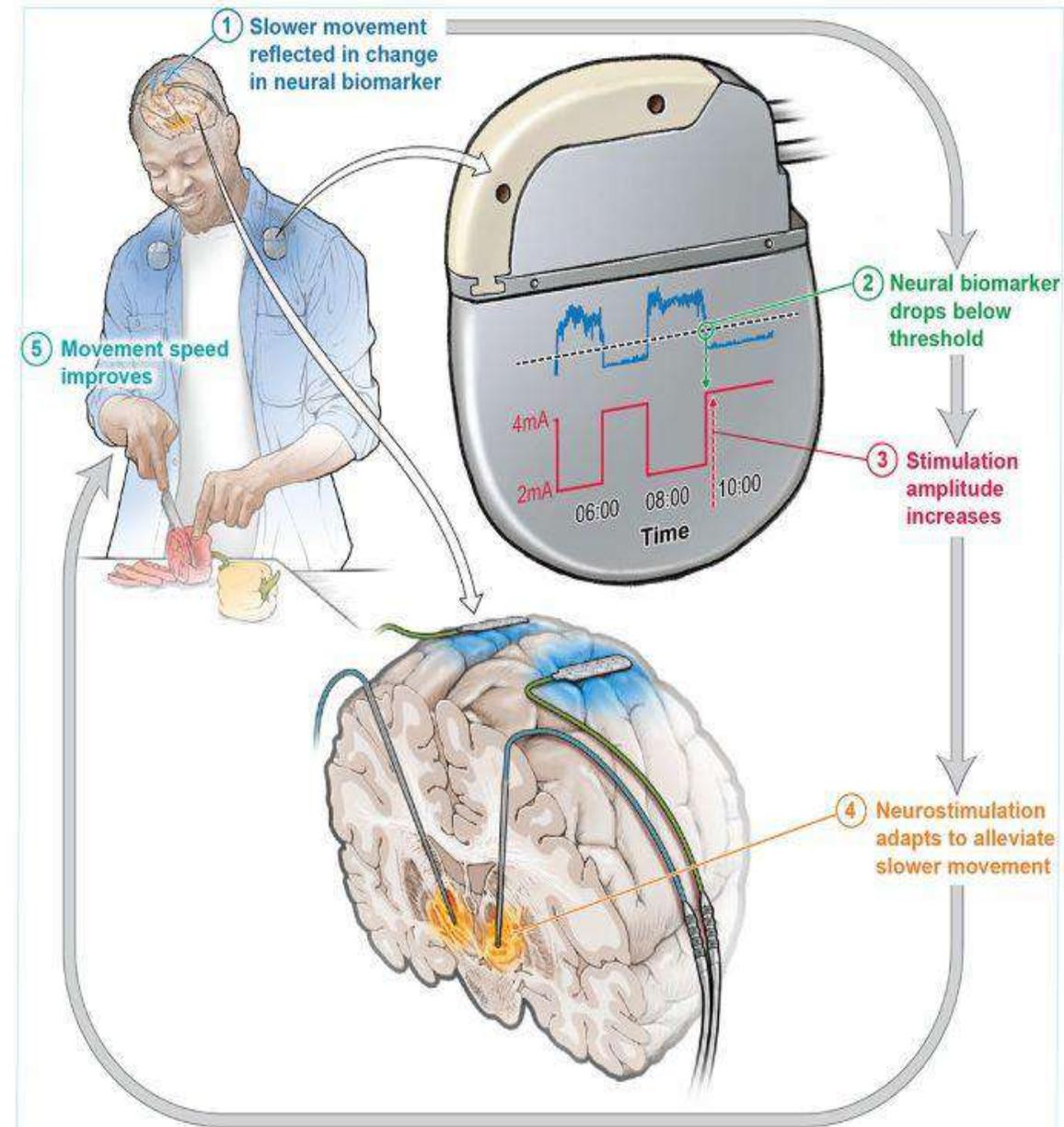
# Estimulación cerebral profunda adaptativa (aDBS)

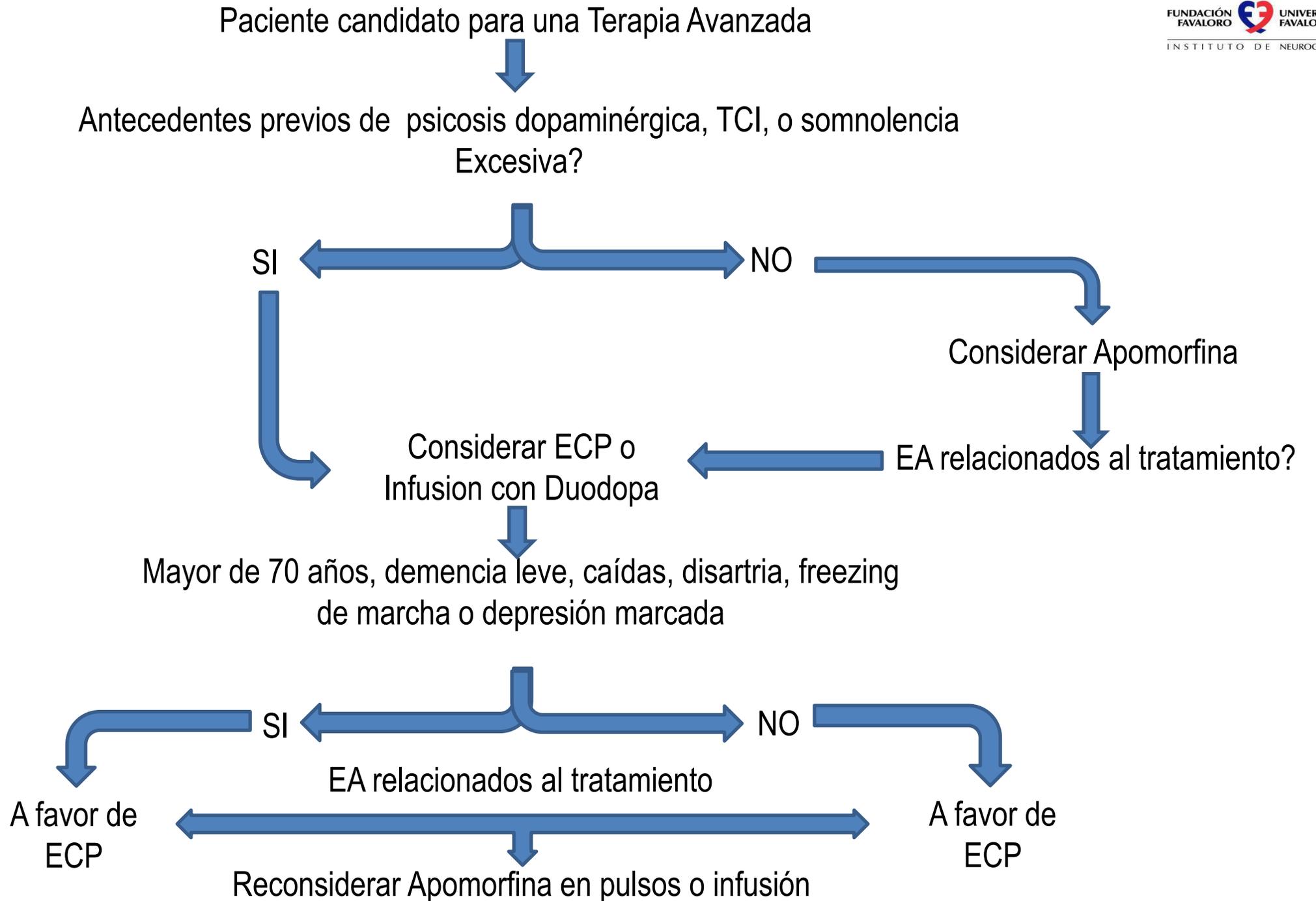
Emplea un dispositivo implantado que monitoriza continuamente la actividad cerebral y administra pulsos eléctricos específicos para controlar los síntomas.

Beneficios:

Proporciona un mejor control sintomático, especialmente durante los periodos OFF o cuando la persona está particularmente activa o duerme, en comparación con la ECP tradicional.

Recientemente aprobada por la FDA para su uso en Parkinson.





# Síntomas Motores parcialmente o no relacionados con dopamina

Freezing de marcha

Alteraciones posturales

Inestabilidad y caídas

Disartria, disfagia, sialorrea

Gran necesidad insatisfecha de tratamientos eficaces para estos problemas tan relevantes

# Síntomas Motores parcialmente o no relacionados con dopamina

Freezing de marcha

Alteraciones posturales

Inestabilidad y caídas

Disartria, disfagia, sialorrea

- Causa frecuente de caídas
- Puede responder o no a levodopa
- Pseudo no respondedor con dosis bajas de levodopa

## Manejo

- En OFF: aumentar levodopa, infusión de levodopa/apomorfina, DBS, IMAOB
- En ON: difícil manejo. FKT con reeducación de marcha

# Síntomas Motores parcialmente o no relacionados con dopamina

Freezing de marcha

Alteraciones posturales

Inestabilidad y caídas

Disartria, disfagia, sialorrea



Síndrome de Pisa  
Tassorelli. Mov Dis, 2012

Manejo

Excluir otras causas: miopatías, EMN

A veces responde a aumento de levodopa

Puede relacionarse a agonistas dopaminérgicos

Ocasionalmente responde a DBS

Andadores

Ortesis, corsé, mochilas

Toxina botulínica?

Cirugía de columna: raramente aconsejada, Alta incidencia de complicaciones

# Síntomas Motores parcialmente o no relacionados con dopamina

Freezing de marcha

Alteraciones posturales

Inestabilidad y caídas

Disartria, disfagia, sialorrea

Fracturas óseas: 20 %

## **Determinar causas:**

- Subtratamiento
- Ambientales
- Trastornos posturales
- Freezing de marcha
- Hipotensión ortostática

## **Manejo según la causa:**

- Aumentar levodopa
- Tratar hipotensión ortostática
- IAChE (off label)
- Quitar obstáculos
- Andador

# Síntomas Motores parcialmente o no relacionados con dopamina

Freezing de marcha

Alteraciones posturales

Inestabilidad y caídas

Disartria, disfagia, sialorrea

## Disartria

Puede responder parcialmente a la levodopa

- Ajustar el tratamiento dopaminérgico
- Rehabilitación fono (Lee Silverman Voice Training)

## Disfagia

Puede responder parcialmente a levodopa

- Ajusta medicación
- Fono
- Dieta con espesantes
- Gastrostomía

## Sialorrea

“es un problema motor”

- Toxina botulínica
- Ipratropio

# Etapas evolutivas de la EP

## Abordaje Terapéutico de Síntomas No Motores

En las etapas avanzadas de la enfermedad dominan los trastornos no motores y los disturbios motores tardíos

- Compromiso cognitivo
- Trastornos autonómicos
- Trastornos conductuales
- Disfonia, disartria, trastornos deglutorios, inestabilidad postural, trastornos de la marcha, caídas

- Anticolinesterásicos
- Memantine
- Domperidona
- Midodrine
- Fludrocortisona
- Clozapina, quetiapina
- Rehabilitación foniatría
- Rehabilitación kinésica

Oh my God  
Another innovative  
Medicine



www.NewsTarget.com

ART - DAN BERGER

CONCEPT - MIKE ADAMS

Copyright © 2006 by Truth Publishing International, Ltd. All rights reserved.

# Targeted Therapies for Parkinson's Disease: From Genetics to the Clinic

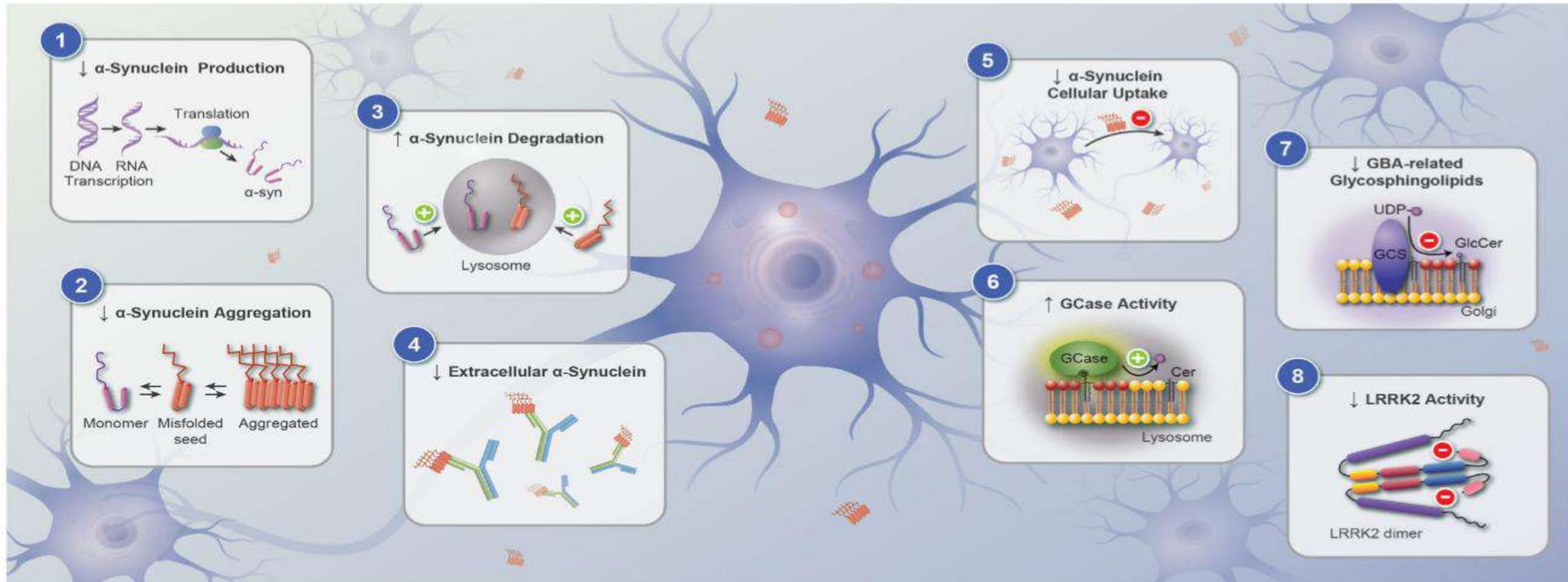
S. Pablo Sardi, PharmD, PhD <sup>1\*</sup>, Jesse M. Cedarbaum, MD,<sup>2</sup> and Patrik Brundin, MD, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neuroscience Therapeutic Area, Sanofi, Framingham, MA, USA

<sup>2</sup>Neurology Early Clinical Development, Biogen, Cambridge, MA, USA

<sup>3</sup>Center for Neurodegenerative Science, Van Andel Research Institute, Grand Rapids, MI, USA

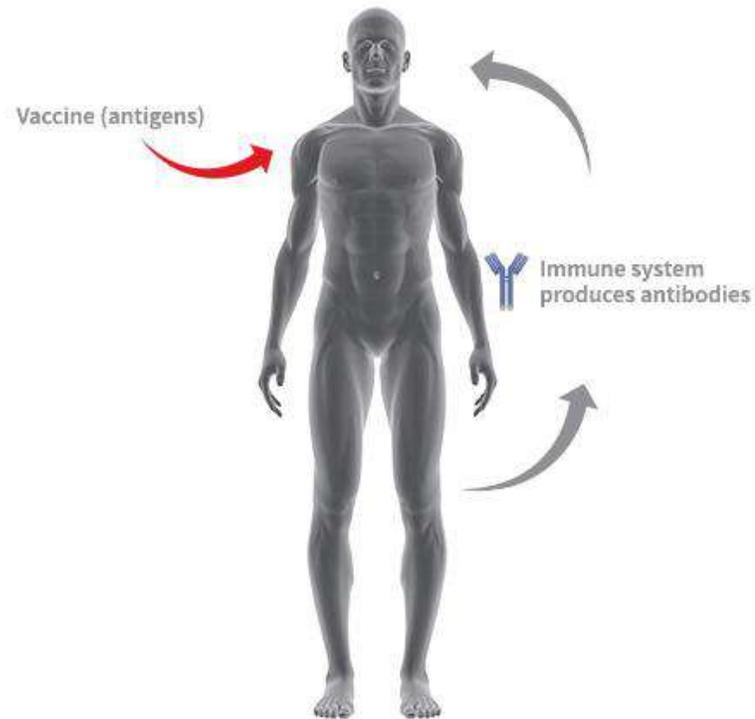
*Movement Disorders*, Vol. 33, No. 5, 2018



**FIG. 1.** Potential mechanisms for genetic-based investigational therapies for Parkinson's disease targeting  $\alpha$ -synuclein (*SNCA*), glucocerebrosidase (*GBA*), and leucine-rich repeat kinase (*LRRK2*). Targeting *SNCA*: (1) reducing  $\alpha$ -synuclein production, (2) decreasing  $\alpha$ -synuclein aggregation, (3) enhancing autophagy, (4) reducing availability of extracellular aggregates, (5) inhibiting cellular uptake of  $\alpha$ -synuclein. Targeting the *GBA* pathway: (6) increasing glucocerebrosidase (GCcase) activity, (7) modulating *GBA*-related glycosphingolipids. Targeting *LRRK2*: (8) LRRK2 kinase inhibitors.

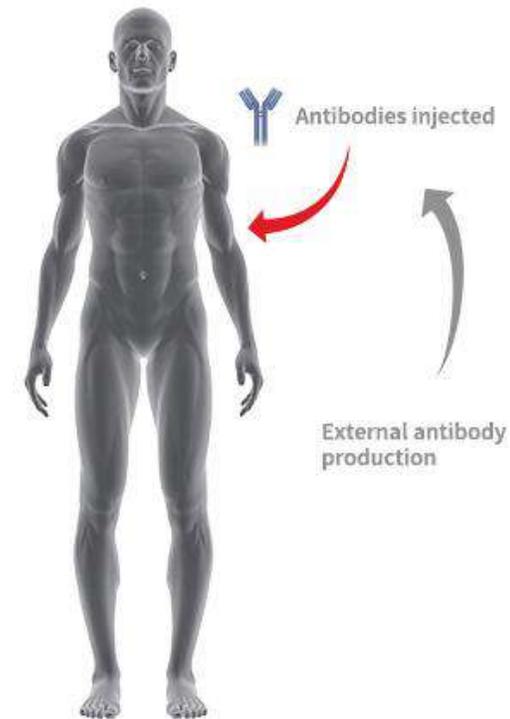
# Reducir la disponibilidad de Agregados de $\alpha$ -Sinucleína Extracelulares

Active immunization



Longer lasting effect

Passive immunization



More immediate effect

# $\alpha$ -Synuclein Targeting Immunotherapies

Mechanism of action	Drugs	Data on Target engagement	Target patient population	Current status
A-Syn antibodies Passive immunization	PRX002 Roche / Prothena	CSF antibody concentrations, lowering of free $\alpha$ -syn in CSF.	Early PD untreated MAO-Bs allowed	Phase 2 Completed NCT03100149
	BIIB054 Biogen	CSF concentration of Ab, alpha-syn,	Early PD untreated	Phase 2 On-going NCT03318523
Other A/B in development	Astra Zeneca / Takeda Lundbeck			Phase I NCT03272165 NCT03611569
Active a-syn immunization	PD01A PD03A Affiris	CSF PD01A specific AB, CSF a- syn levels.	TBD	Phase I Completed NCT02267434, NCT02618941

# $\alpha$ -Synuclein Immunotherapies

## Promises and Limitations

### Advantages

- Target the pathogenic protein
- Phase I studies demonstrate safety, tolerability, dose dependent CNS penetration

### Limitations

- Target extracellular protein- too late?
- Lack of biomarker of central target engagement
  - Syn imaging!
- Lack of consensus on the read out of efficacy
- Amyloid based Tx have not shown efficacy in AD so far

# α-Synuclein Targeting Tx



JAMA Neurology | Original Investigation

## Nilotinib Effects on Safety, Tolerability, and Potential Biomarkers in Parkinson Disease

### A Phase 2 Randomized Clinical Trial

Fernando L. Pagan, MD; Michaeline L. Hebron, MS; Barbara Wilmarth, RN; Yasar Torres-Yaghi, MD; Abigail Lawler, MD; Elizabeth E. Mundel, MD; Nadia Yusuf, MD; Nathan J. Starr, MD; Muhammad Anjum, MD; Joy Arellano, RN; Helen H. Howard, RN; Wangke Shi, MS; Sanjana Mulki, MS; Tarick Kurd-Misto, BS; Sara Matar, MS; Xiaoguang Liu, MD, PhD; Jaeil Ahn, PhD; Charbel Moussa, MBBS, PhD

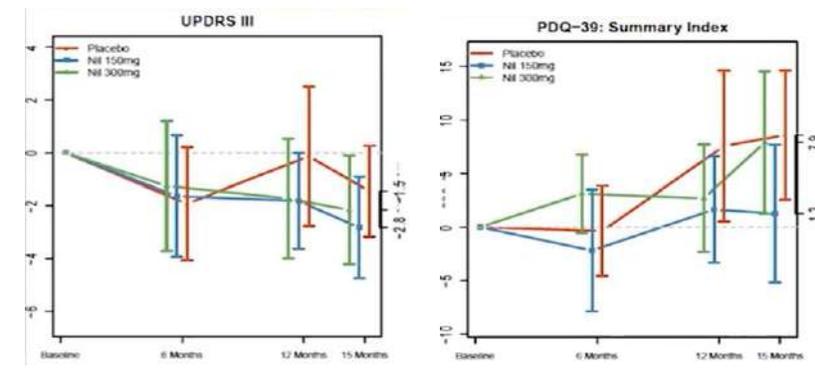
**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this study, nilotinib appeared to be reasonably safe and detectable in the cerebrospinal fluid. Exploratory biomarkers were altered in response to nilotinib. Taken together, these data will guide the development of a phase 3 study to investigate the effects of nilotinib therapy in patients with Parkinson disease.

**TRIAL REGISTRATION** ClinicalTrials.gov identifier: [NCT02954978](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02954978)

Clintrials.gov accessed 7.20.2020

Adapted with permission from Vijjaratnam and Foltynie et al. Lancet Neurology in submission

Mechanism of action	Drugs	Efficacy in preclinical models	Data on Target engagement	Target patient population	Current status
Inhibition of α-Syn aggregation (stabilizing small molecules)	anle138b	α-syn transgenic mice	Not yet available ( NA)	HC	Phase I NCT04208152
	NPT200-11	α-syn transgenic mice	NA	HC	Phase 1 Completed NCT02606682
Inhibition of α-syn aggregation (autophagy-cAbl inhibitors)	Nilotinib	α-syn transgenic mice	Indirect - Dopamine metabolites in CSF	Moderately advanced	Phase 2 trial Completed; NCT02954978
				Moderately advanced	Phase 2 Completed NCT03205488
	K-0706		CNS penetrant	De novo PD	Phase 2 trial NCT03655236.
	ikt-148009	α-syn transgenic mice		HC	Phase I NCT04350177



- ✓ Both doses of Nilotinib were safe and tolerable
- ✓ There was no symptomatic benefit (exploratory outcome)
- ✓ Nilotinib has poor brain penetration
- ✓ Nilotinib does not alter monoamine biomarkers
- ✓ **Nilotinib is not an optimal molecule to assess the therapeutic potential of c-Abl inhibition for PD.**
- ✓ These results do not refute potential neuroprotective effect of other molecules targeting c-ABL pathway

# GLP1 Targeting Tx

Mechanism of action	Drugs	Data on Target engagement	Target patient population	Current status
GLP-1 receptor agonists (reduced inflammation and $\alpha$ -synuclein aggregation)	Exenatide-PD3	Measures of insulin resistance in serum, CSF and neuronal derived exosomes, DATSCAN uptake	Treated PD, HY $\leq$ 2.5 N=200 2 years	Ongoing Phase 3 trials; NCT04232969
	NLY01		De novo PD N=240 36 weeks	Ongoing Phase 2; NCT04154072
	Liraglutide	Measurement of insulin resistance	PD at least 2 years N=63	Ongoing Phase 2 NCT02953665 Single center Cedar
	Lixisenatide	Only clinical measures	PD Hoehn and Yahr stage $\leq$ 3.0, N=158	Ongoing Phase 2 NCT03439943 multi center France
	Semaglutide	DATSCAN uptake	Early PD N=120	Ongoing Phase 2 NCT03659682 Single center Oslo

# LRRK2 Targeting Tx

Mechanism of action	Drugs	Data on Target engagement	Target patient population	Current status
LRRK2 inhibitors	DNL 201 DNL 151 Denali	CSF levels of drug, LRRK2 pS935 in peripheral blood	PD LRRK2+ and sporadic	Phase I NCT03710707, On- going Phase 1 NCT04056689
ASOs for LRRK2 inhibition (Oligo nucleótido Anti Sentido)	BIIB094 Biogen (intrathecal)	PK/PD	PD LRRK2+ and sporadic	On going Phase 1 NCT03976349

Limitaciones de seguridad en ensayos de fase 0: depósitos de cuerpos lamelares en pneumocitos tipo 2 en primates (reversibles a las 2 semanas de suspensión)

# GBA Targeting Tx

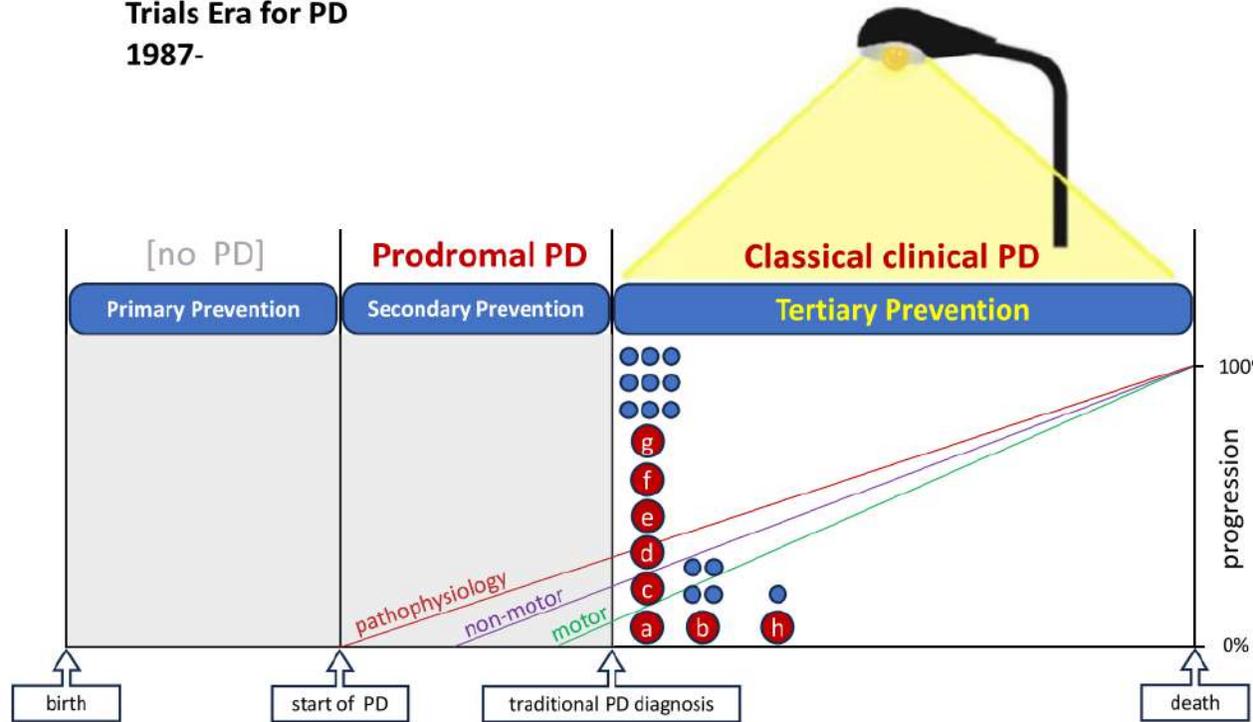
Mechanism of action	Drugs	Data on Target engagement	Target patient population	Current status	Expected readout
Modulator of GCase Activity/ chaperone	Ambroxol	CSF levels, GCase activity	GBA-positive & GBA- negative PD	Phase 1 Completed NCT02941822 Phase 2 NCT02914366	Phase 1 Published
Gcase activator	LTI-291	CSF PK and glycosphingolipids FDG PET Functional MRI	HC PD GBA1+	Phase 1 Completed	Data presented
Substrate reduction	Venglustat MOVES-PD Sanofi	CSF PK and glucosylceramide levels	Early PD TX and de novo	Phase 2 Ongoing NCT02906020	Part 1- completed Part 2- 12/2020
GCase gene therapy using AAV	PR001 (Intra- cisternal injection) Prevail	CSF and serum levels of Gcase glycosphingolipids	Moderate to severe PD GBA+	Phase 1/2a Ongoing NCT04127578	Estimated 8/2026

# Designing the First Trials for Parkinson's Prevention

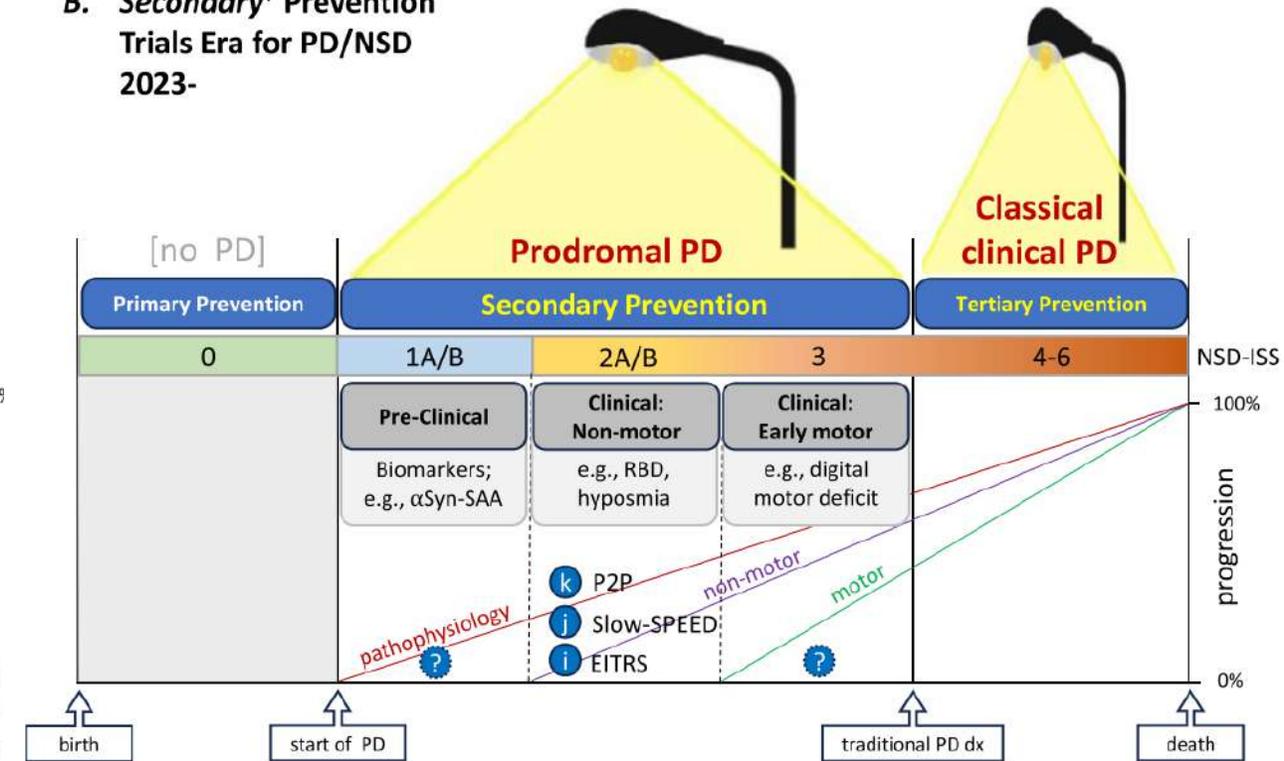


Grace F. Crotty<sup>a,b,1,\*</sup>, Samuel J. Ayer<sup>a</sup> and Michael A. Schwarzschild<sup>a,b</sup>

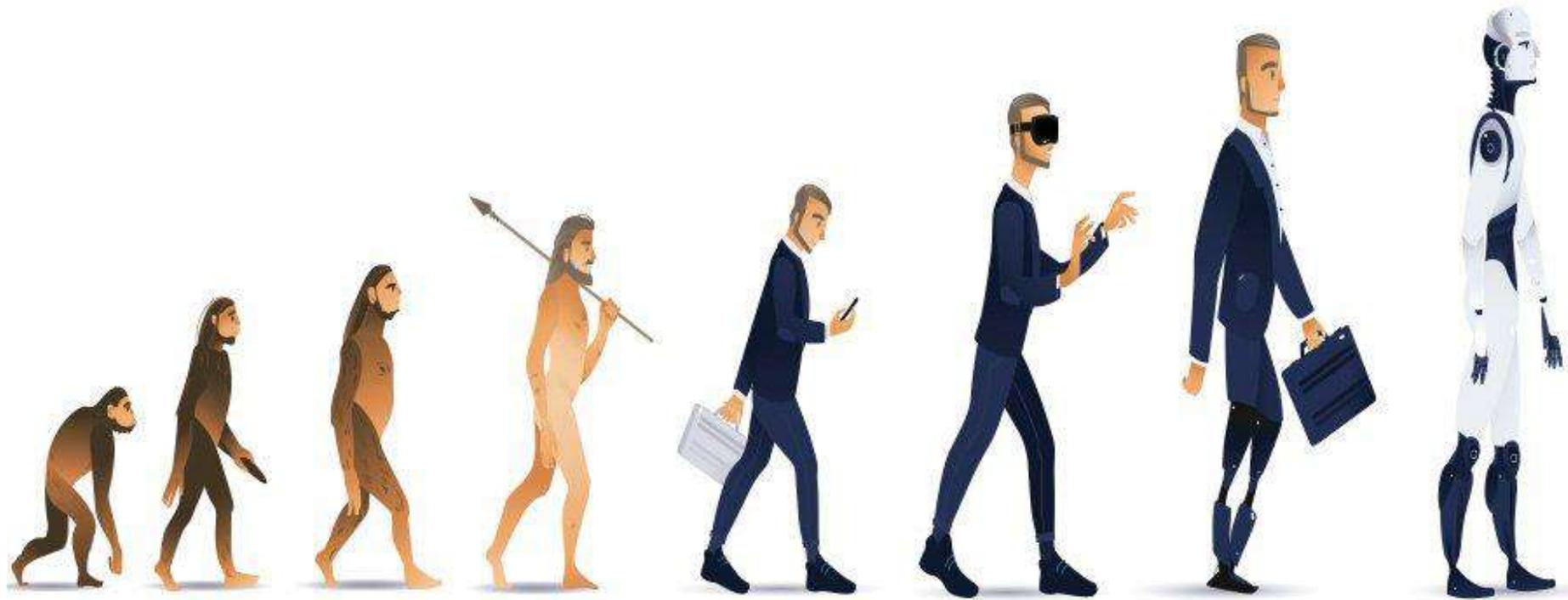
**A. Tertiary Prevention Trials Era for PD 1987-**



**B. Secondary+ Prevention Trials Era for PD/NSD 2023-**



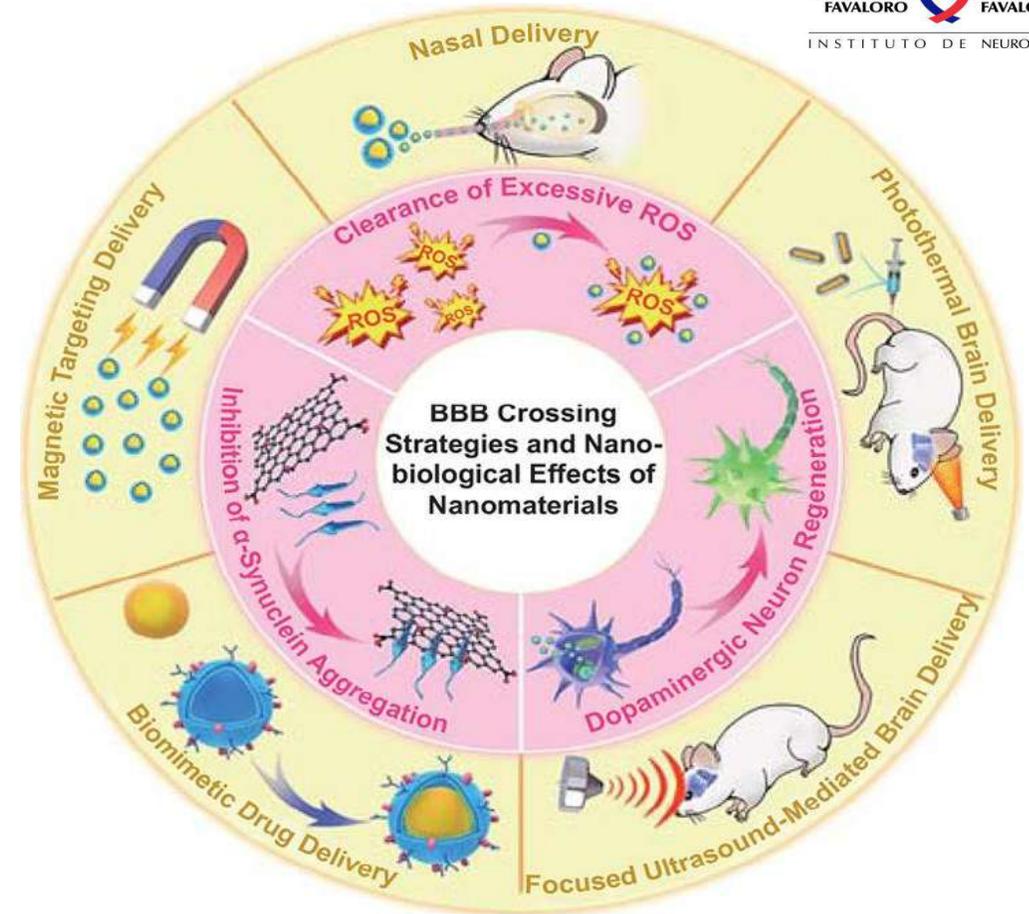
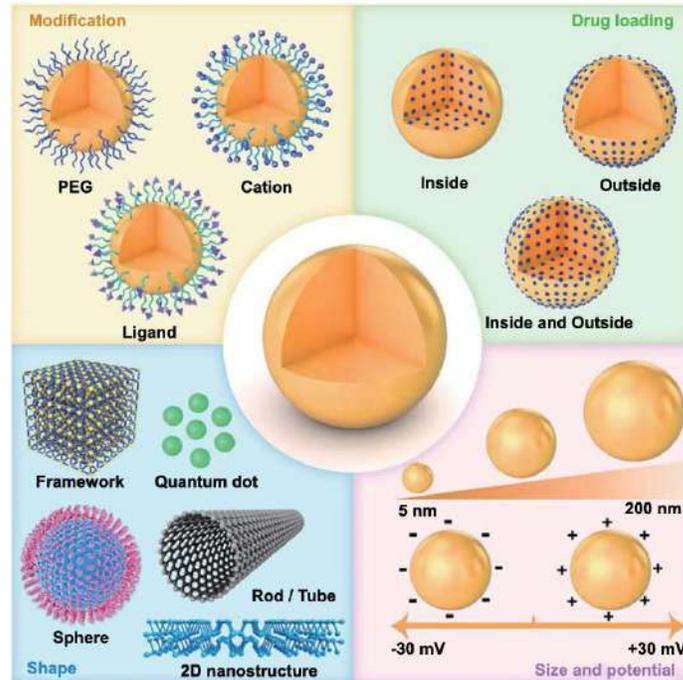
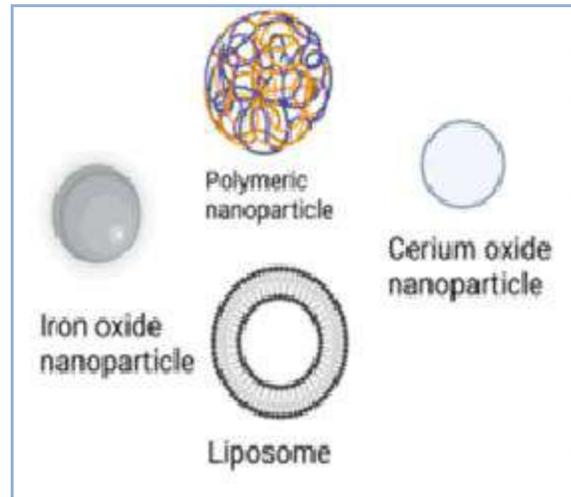
# ¿Que nos depara el futuro?



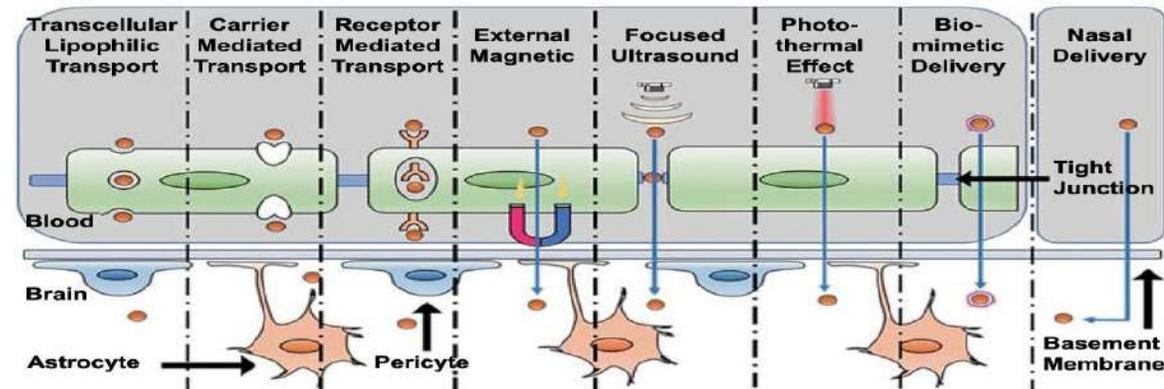
# Recent advances in nanotechnology for Parkinson's disease: diagnosis, treatment, and future perspectives

Virendra Kumar Yadav<sup>1\*</sup>, Seshathiri Dhanasekaran<sup>2\*</sup>, Nisha Choudhary<sup>3</sup>, Deepak Nathiya<sup>4</sup>, Vishal Thakur<sup>5</sup>, Rachna Gupta<sup>6</sup>, Sheersha Pramanik<sup>7</sup>, Pankaj Kumar<sup>8\*</sup>, Nishant Gupta<sup>9</sup> and Ashish Patel<sup>10</sup>

## DESIGN STRATEGIES FOR NANOPLATFORMS THAT CAN CROSS THE BBB



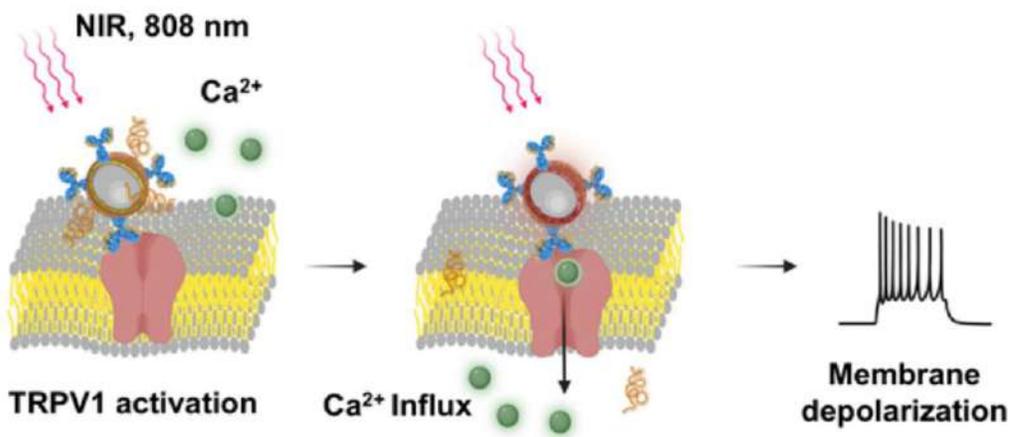
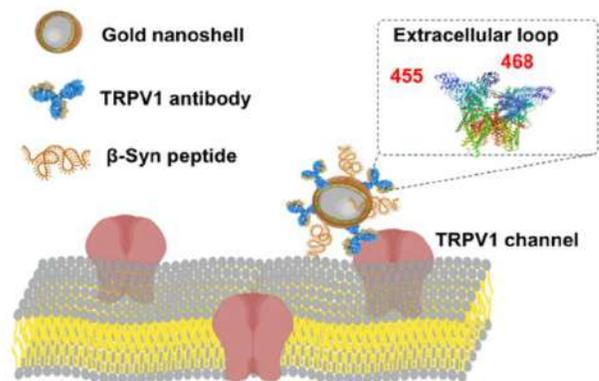
## TRANSPORT PATHWAYS USED IN PD TREATMENT



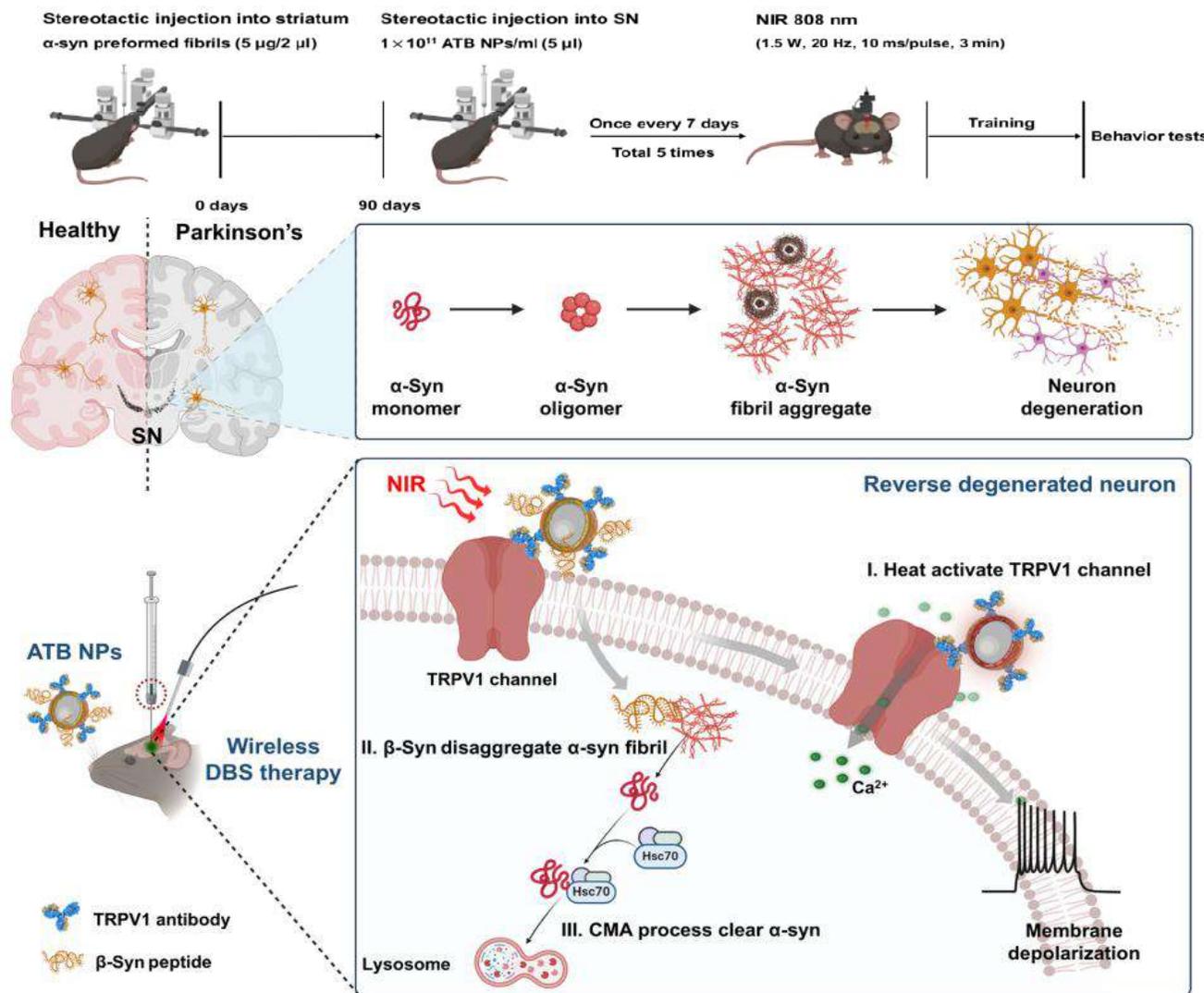
Wu et al., Sci. Adv. 11, (2025) 15 January 2025

## NEUROSCIENCE

# A nanoparticle-based wireless deep brain stimulation system that reverses Parkinson's disease

 Junguang Wu<sup>1,2,3</sup>, Xuejing Cui<sup>1,3\*</sup>, Lin Bao<sup>1,3</sup>, Guanyu Liu<sup>1,3</sup>, Xiaoyu Wang<sup>1,3</sup>, Chunying Chen<sup>1,2,3\*</sup>


TRPV1-positive cells activated by thermal stimulation



# Conclusiones

No existiría una única enfermedad de Parkinson

Existe una necesidad de redefinir biologicamente a lo que hoy llamamos EP

Si hay muchas enfermedades subsumidas dentro del paraguas de la EP, entonces deberíamos estar buscando biomarcadores para cada enfermedad individual.

La mayoría de biomarcadores hasta la fecha se basan en análisis de información grupal, más que a nivel individual del paciente.

Tal vez si los pacientes con parkinsonismo se estratificaran en grupos etiológicos para un ensayo modificador de la enfermedad, podría haber más posibilidades de éxito que siguiendo seleccionando pacientes según criterios clínicos

Y sobre todo  
Cuando tratamos a un paciente con  
Enfermedad de Parkinson,  
Lo más importante no es el destino ...

# ... si no el viaje



# Gracias!!!



INECO

## My Dream & Drink Team

**Unidad de  
Movimientos Anormales.  
Instituto de Neurociencias.  
Fundación Favaloro**

Oscar Gershanik

Silvia Garcia

Anabel Chade

Macarena Gonzalez

Maria Eugenia Gonzalez Toledo

Jesica Pszenyckyj

Gabriel Mizraji

Blas Couto



[gonzalo.gomezarevalo@gmail.com](mailto:gonzalo.gomezarevalo@gmail.com)